

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-208595
 (43)Date of publication of application : 13.08.1996

(51)Int.CI.

C07C313/06
 A61K 31/165
 A61K 31/165
 A61K 31/38
 A61K 31/44
 A61K 31/445
 A61K 31/495
 A61K 31/535
 A61K 31/55
 C07C311/02
 C07C311/05
 C07D211/14
 C07D211/18
 C07D213/36
 C07D221/20
 C07D223/16
 C07D295/12

(21)Application number : 07-296586
 (22)Date of filing : 15.11.1995

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD
 (72)Inventor : KATOU KANEYOSHI
 SUGIURA YOSHIHIRO
 NAGAI YASUO

(30)Priority

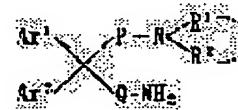
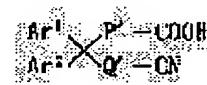
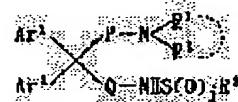
Priority number : 06286244 Priority date : 21.11.1994 Priority country : JP

(54) SULFONAMIDE COMPOUND, ITS PRODUCTION AND AGENT

(57)Abstract:

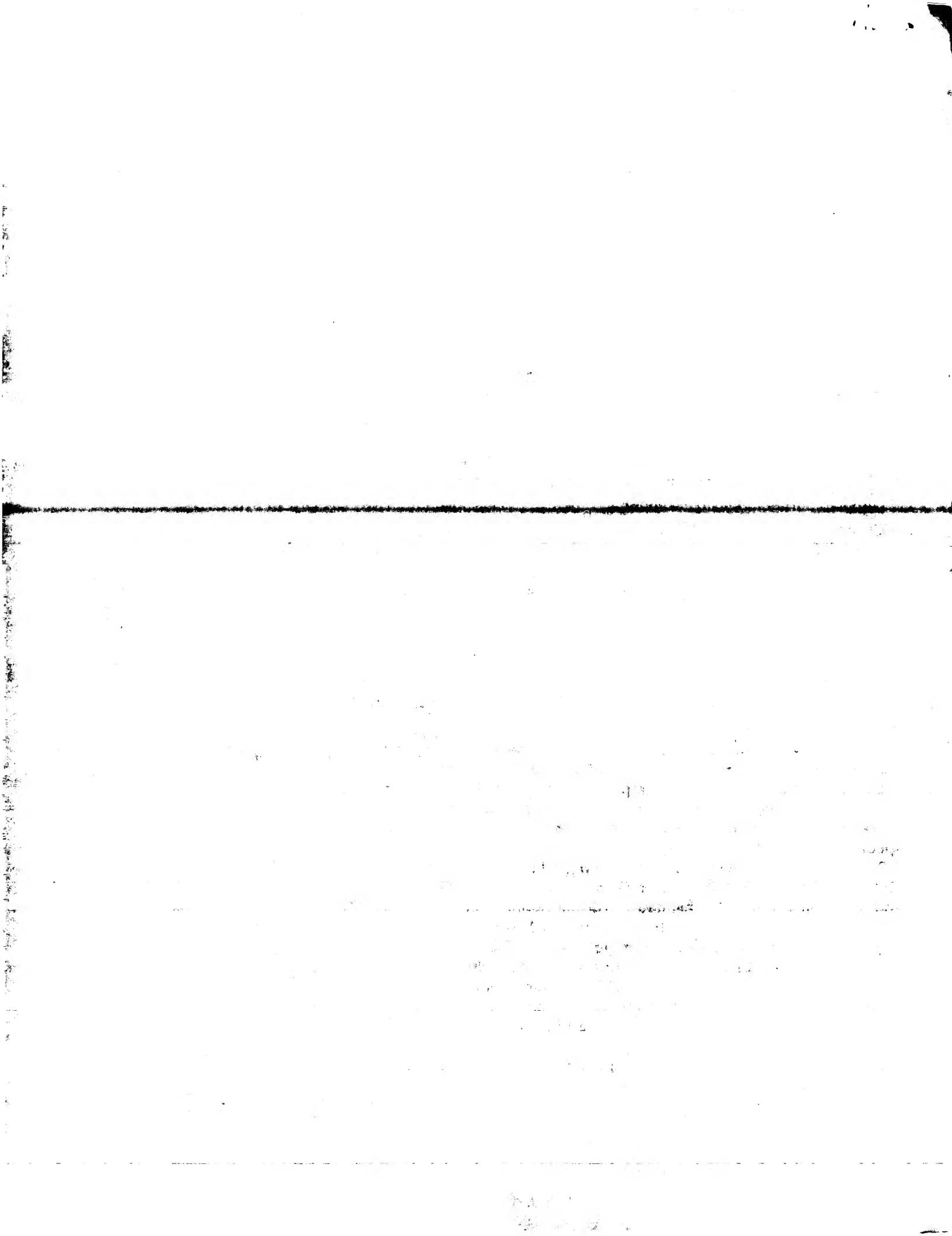
PURPOSE: To obtain a sulfonamide compound having a combination of calcium antagonistic action and monoamine activating action, thus useful as a preventive/therapeutic agent for central nervous diseases such as acute or chronic central nervous system disorder and dysmnesia, by condensation reaction, etc., of specific compounds.

CONSTITUTION: This sulfonamide compound is expressed by formula I [Ar1 and Ar2 are each a (substituted) aromatic group; P and Q are each a divalent aliphatic hydrocarbon; R1 and R2 are each H, an acyl, (substituted) hydrocarbon, or being together combined to form a nitrogen-contg. heterocycle; R3 is a (substituted) hydrocarbon or (substituted) heterocycle; (j) is 1 or 2], e.g. 1-benzylamino-4,4-diphenyl-5-(tosylamino)pentane hydrochloride. The compound of formula I is obtained, for example, by condensation reaction of a compound of formula II as starting material followed by reduction to obtain a compound of formula III, which is, in turn, reacted with a compound of formula IV (L is an eliminable group).



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]



[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

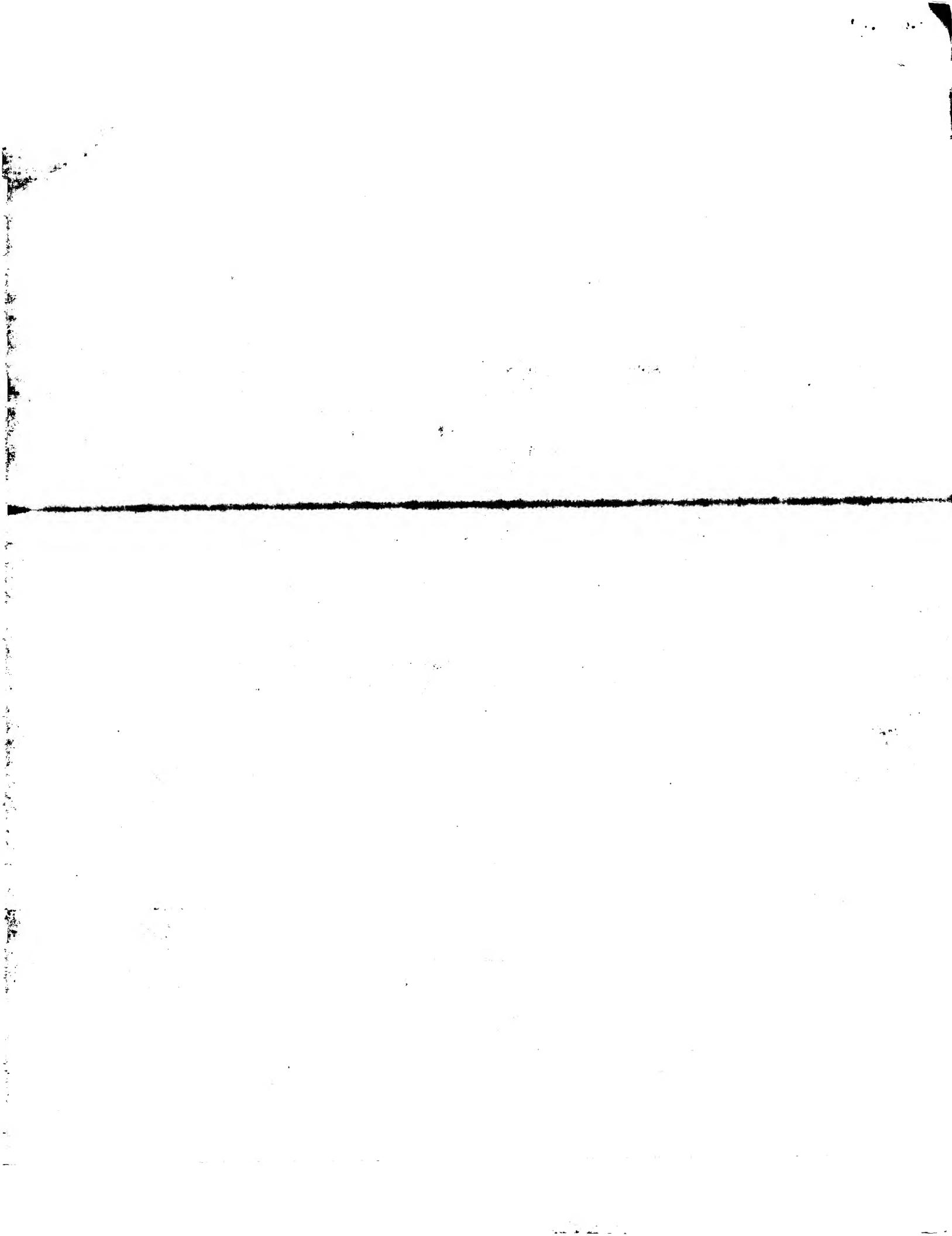
[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office



(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-208595

(43) 公開日 平成8年(1996)8月13日

(51) Int. Cl. 6
C07C313/06
A61K 31/165
31/38
31/44

識別記号
7419-4H
AAK
AED
AAM
AAF

F-I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数16 O.L. (全51頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-296586

(22) 出願日 平成7年(1995)11月15日

(31) 優先権主張番号 特願平6-286244

(32) 優先日 平6(1994)11月21日

(33) 優先権主張国 日本 (JP)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 加藤 金芳

兵庫県川西市丸山台2丁目2番40号

(72) 発明者 杉浦 義弘

奈良県奈良市鶴舞西町2丁目10番B-505
号

(72) 発明者 永井 康雄

大阪府箕面市新稻1丁目11番29号

(74) 代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外2名)

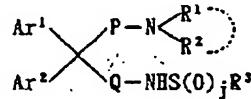
(54) 【発明の名称】スルホンアミド化合物、その製造法および剤

(57) 【要約】

【課題】新規なスルホンアミド化合物を提供することを目的とする。

【解決手段】一般式

【化1】



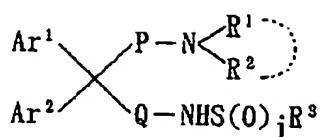
〔式中、Ar¹及びAr²は芳香族基；P及びQは2価の脂肪族炭化水素基；R¹及びR²はH、アシル又は炭化水素基、あるいは一緒になって隣接するNと共に含窒素複素環基を形成していてもよく；R³は炭化水素基又は複素環基；jは1または2を示す。〕で表される化合物またはその塩、その製造法及び剤。

【効果】優れたカルシウム拮抗作用およびモノアミン賦活作用を併有し、中枢系疾患などの予防・治療剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】

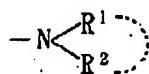


(式中、Ar¹およびAr²はそれぞれ置換基を有してもよい芳香族基、PおよびQはそれぞれ2価の脂肪族炭化水素基、R¹およびR²はそれぞれ水素原子、アシル基または置換基を有してもよい炭化水素基、あるいは一緒になって隣接する窒素原子とともに置換基を有してもよい含窒素複素環基を形成してもよく、R³は置換基を有してもよい炭化水素基または置換基を有してもよい複素環基、およびjは1または2を示す。)で表される化合物またはその塩。

【請求項2】 2価の脂肪族炭化水素基の炭素数が6以下である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

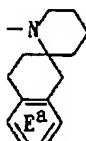
【化2】



が置換基を有してもよい含窒素複素環基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 含窒素複素環基が

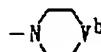
【化3】



(E¹環は置換基を有してもよいベンゼン環を示す)である請求項3記載の化合物。

【請求項5】 含窒素複素環基が

【化4】



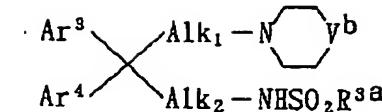
(V^bは>C(W^b)W^aまたは>N-W^a、W^aは置換基を有してもよいフェニル基、W^bは水素またはヒドロキシル基を示す)である請求項3記載の化合物。

【請求項6】 R¹が置換基を有してもよいアラルキル基、R¹が水素原子またはアルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項7】 R¹が置換基を有してもよいアリール基である請求項1記載の化合物。

【請求項8】 一般式

【化5】



(式中、Ar³およびAr⁴はそれぞれ置換基を有してもよいフェニル基、R^{3a}は置換基を有してもよいC₁₋₁₀アリール基、Alk₁およびAlk₂はそれぞれC₁₋₁₀アルキレン基、V^bは>CH-W^aまたは>N-W^a、W^aは置換基を有してもよいフェニル基を示す。)で表される化合物またはその塩である請求項1記載の化合物。

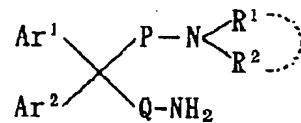
【請求項9】 Ar³およびAr⁴がそれぞれハロゲン原子およびハロゲン化されててもよいC₁₋₁₀アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有してもよいフェニル基である請求項8記載の化合物。

【請求項10】 Alk₁およびAlk₂がそれぞれC₁₋₁₀アルキレン基である請求項8記載の化合物。

【請求項11】 R^{3a}がハロゲン原子、ハロゲン化されててもよいC₁₋₁₀アルキル基およびハロゲン化されててもよいC₁₋₁₀アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有してもよいC₁₋₁₀アリール基である請求項8記載の化合物。

【請求項12】 一般式

【化6】



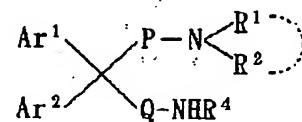
で表される化合物またはその塩と一般式

30 L-S(O)_j-R³

で表される化合物またはその塩 (式中、Lは脱離基、その他の記号は請求項1記載と同意義を示す。)とを反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物の製造法。

【請求項13】 一般式

【化7】



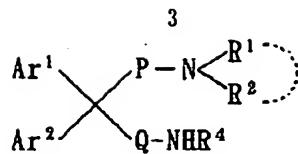
40

(式中、R¹はアシル基、その他の記号は請求項1記載と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩を含む中枢性カルシウム拮抗剤。

【請求項14】 カルシウム流入抑制剤である請求項1-3記載の拮抗剤。

【請求項15】 一般式

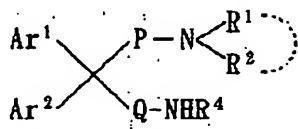
【化8】



〔式中の記号は請求項13記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を含むモノアミン取り込み阻害剤。

〔請求項16〕一般式

〔化9〕



〔式中の記号は請求項13記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を含む中枢神経障害予防・治療剤。

〔発明の詳細な説明〕

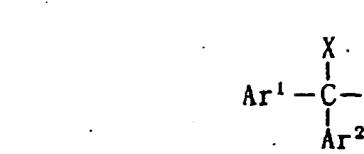
〔0001〕

〔発明の属する技術分野〕本発明はカルシウム拮抗作用とモノアミン賦活作用を併有する新規なスルホンアミド化合物、その製造法および急性または慢性中枢神経障害および記憶障害などの中枢神経系疾患の予防・治療剤に関する。

〔0002〕

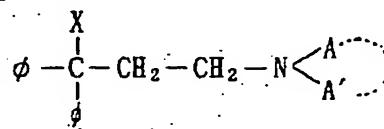
〔従来の技術〕脳血管障害あるいは頭部外傷時には興奮性アミノ酸などが引き金となって神經細胞内の Ca^{++} (カルシウムイオン) 濃度が上昇することが知られている。それに伴う Ca^{++} 依存性の酵素系の活性化などを介して神經細胞は極度な興奮に陥り、その結果生じる神經細胞死によって症状が増悪する。この様な疾患の治療のために、細胞内 Ca^{++} 濃度の過剰な上昇を抑える目的でジヒドロビリジン系に代表される種々のカルシウム拮抗薬が用いられている。しかしながら、これらのカルシウム拮抗薬は心臓や血管などの末梢にも作用し、中枢に対する選択性は高くない。また、これらの中にはフルナリジンのように錐体外路系の副作用を惹起する場合もある。近年、アルツハイマー病などの神經纖維脱落を伴う痴呆症の原因のひとつに β -アミロイドタンパクの細胞毒性があり、その発症機序に細胞内カルシウムイオンレベル異常があると報告されている。〔マーク P. マットソン (Mark P. Mattson, et al.) 他、トレンド イン ニューロサイエンス (Trends in Neuroscience) 16巻 409頁〕。このような背景のもとに、中枢選択性的なカルシウム拮抗薬が脳神經細胞内カルシウムホメオスタシスを正常化することで、上記痴呆症の予防・治療に効果が発揮されると考えられるようになっている。一方、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、第34巻、第12~19頁 (1991年) には、式

〔化10〕



〔式中、 Ar^1 、 Ar^2 はH、フェニル、2-、3-、4-ピリジニル；Amは2,6-ジメチル-1-ピリジニル、1-ピリジニル、2,5-ジメチル-1-ピロリジニル；nは1~4；XはOH、H、シアノ、アミノメチル、アセトアミノメチル、カルバモイルを示す。〕で表される化合物が抗不整脈作用を有することが、アーカイブ オブ インターナショナル ファルマコダイナミクス (Arch. int. Pharmacodyn.)、第107巻、第194~201頁 (1956年) には、式

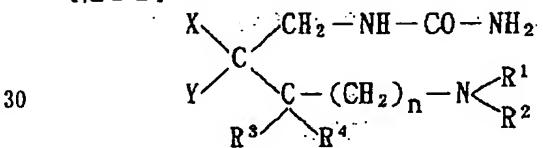
〔化11〕



〔式中、Rは $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CN}$ ；NAA'は $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $\text{N}(\text{i-C}_3\text{H}_7)_2$ 、 NC_2H_5 、 NC_3H_7 、 NC_4H_9 を示す。〕で表される化合物が副交感神経刺激作用を有すること、が特開昭62-123146には、式

〔0003〕

〔化12〕



〔式中、XおよびYは、同一であるかまたは相違していて、フェニル基の群から選ばれ、該フェニル基のおのおのは、ハロゲンとCF₃とOHと1ないし4個の炭素原子をもつアルコキシの中から選ばれる1個または2個の基によって場合により置換されており；R¹およびR²は、同一であるかまたは相違していて、1個から4個までの炭素原子をもつ低級アルキル基の群からそれぞれ選ばれるか或いはR¹およびR²は窒素原子と一緒にになって飽和5員もしくは6員環を形成し；R³およびR⁴は、水素と1ないし6個の炭素原子をもつ低級アルキルもしくはアルケニル基とシクロヘキシルとシクロヘキシルとの中からそれぞれ選ばれ；nは0または1である。〕で表される化合物が抗腫瘍活性を有することが報告されている。

〔0004〕

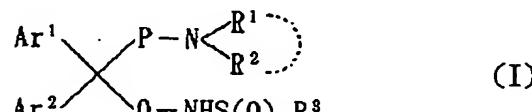
〔発明が解決しようとする課題〕しかしながら、中枢神経障害、記憶障害などの中枢神経系疾患に対して医薬品として十分満足できる優れた作用を有する化合物は未だ

見出されておらず、臨床上有用かつ安全な化合物の開発が待たれている。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意検討した結果、公知のカルシウム拮抗化合物とは化学構造が異なる一般式

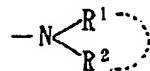
【化13】



〔式中、Ar¹およびAr²はそれぞれ置換基を有してもよい芳香族基、PおよびQはそれぞれ2価の脂肪族炭化水素基、R¹およびR²はそれぞれ水素原子、アシル基または置換基を有してもよい炭化水素基、あるいは一緒になって隣接する窒素原子とともに置換基を有してもよい含窒素複素環基を形成してもよく、R³は置換基を有してもよい炭化水素基または置換基を有してもよい複素環基およびjは1または2を示す。〕で表される化合物またはその塩が、予想外にも優れた中枢性カルシウム拮抗作用およびモノアミン賦活作用を有し、しかも低毒性で臨床上、急性または慢性中枢神経障害、記憶障害などの中枢神経系疾患の予防、治療に有用であることを見出し、これらに基づいて本発明を完成した。

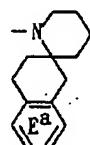
【0006】すなわち、本発明は、(1) 化合物(I)またはその塩、(2) 2価の脂肪族炭化水素基の炭素数が6以下である前記(1)記載の化合物、(3)

【化14】



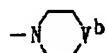
が置換基を有してもよい含窒素複素環基である前記(1)記載の化合物、(4) 含窒素複素環基が

【化15】



(E環は置換基を有してもよいベンゼン環を示す)である前記(3)記載の化合物、(5) 含窒素複素環基が

【化16】

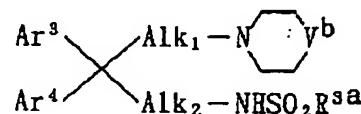


(Vbは>C(W)Wまたは>N-W、Wは置換基を有してもよいフェニル基、Wは水素またはヒドロキシル基を示す)である前記(3)記載の化合物、(6) R¹が置換基を有してもよいアラルキル基、R¹が水

素原子またはアルキル基である前記(1)記載の化合物、(7) R³が置換基を有してもよいアリール基である前記(1)記載の化合物、

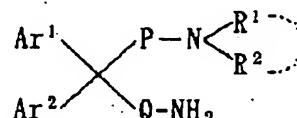
【0007】(8) 一般式

【化17】



10 〔式中、Ar³およびAr⁴はそれぞれ置換基を有してもよいフェニル基、R³は置換基を有してもよいC₆₋₁₀アリール基、Alk₁およびAlk₂はそれぞれC₄₋₁₀アルキレン基、Vbは>CH-Wまたは>N-W、Wは置換基を有してもよいフェニル基を示す。〕で表される化合物またはその塩である前記(1)記載の化合物、(9) Ar¹およびAr²がそれぞれハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC₆₋₁₀アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有してもよいフェニル基である前記(8)記載の化合物、(10) Alk₁およびAlk₂がそれぞれC₄₋₁₀アルキレン基である前記(8)記載の化合物、(11) R³がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₆₋₁₀アルキル基およびハロゲン化されていてもよいC₆₋₁₀アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有してもよいC₆₋₁₀アリール基である前記(8)記載の化合物、(12) 一般式

【化18】



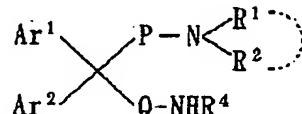
で表される化合物またはその塩と一般式



で表される化合物またはその塩〔式中、Lは脱離基、その他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕とを反応させることを特徴とする前記(1)記載の化合物の製造法、

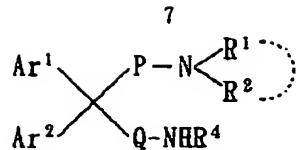
【0008】(13) 一般式

【化19】



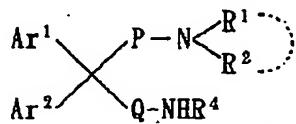
〔式中、R¹はアシル基、その他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を含む中枢性カルシウム拮抗剤、(14) カルシウム流入抑制剤である前記(13)記載の拮抗剤、(15) 一般式

【化20】



〔式中の記号は前記(13)記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を含むモノアミン取り込み阻害剤、(16)一般式

〔化21〕



〔式中の記号は前記(13)記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を含む中枢神経障害予防・治療剤などに関する。

〔0009〕Ar¹およびAr²で表される用語「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」とは、例えば芳香族炭化水素基、芳香族複素環基などを含み、特に芳香族炭化水素基などが好ましい。該「芳香族炭化水素基」とは、例えば炭素数が6ないし14個の単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素などを示し、具体的にはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、インデニル、アンスリルなどのC₆-C₁₄アリール基などが用いられる。特にフェニル基が汎用される。該「芳香族複素環基」とは、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種、好ましくは1個ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし14員の単環式あるいは2または3環式の芳香族複素環基などを示す。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-ビリジル、4-ビリジル、2-フリル、3-フリル、4-キノリル、8-キノリル、4-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアソリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-イソインドリルなどの炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)芳香族複素環基などが用いられる。特に、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基(例えば、2-ビリジル、4-ビリジルなど)などが汎用される。

〔0010〕Ar¹およびAr²で表される用語「置換基を有していてもよい芳香族基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁-C₁₄アルキル基、C₆-C₁₄シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁-C₁₄アルコキシ

基、ハロゲン化されていてもよいC₁-C₁₄アルキルチオ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノ-C₁-C₁₄アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノなど)、ジ-C₁-C₁₄アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、C₁-C₁₄アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、エチルカルボニルなど)、カルボキシル基、C₁-C₁₄アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブロキシカルボニルなど)、カルバモイル基、モノ-C₁-C₁₄アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C₁-C₁₄アルキルカルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど)、スルホ基、C₁-C₁₄アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)、フェニル基、フェニルオキシ基などが挙げられる。該「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」は、例えば上記の中から選ばれた適切な置換基をその環上の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は同一または異なっていてもよい。

〔0011〕本明細書中で用いられる用語「ハロゲン化されていてもよいC₁-C₁₄アルキル基」とは、例えば1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁-C₁₄アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなど)などを示す。本明細書中で用いられる用語「ハロゲン化されていてもよいC₁-C₁₄アルコキシ基」とは、例えば1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁-C₁₄アルコキシ基(例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブロキシ、4,4,4-トリフルオロブロキシ、イソブロキシ、sec-ブロキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど)などを示す。

〔0012〕本明細書中で用いられる用語「ハロゲン化されていてもよいC₁-C₁₄アルキルチオ基」とは、例えば1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁-C₁₄アルキルチオ基(例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロ

ブチルチオ、ベンチルチオ、ヘキシルチオなど)などを示す。R'、R¹およびR²で表される用語「アシリル基」とは、例えば-CO-R、-CONH-R、-SO-R、-SO₂-R (Rは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。)などを示す。R、R¹、R²およびR³で表される用語「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」とは、例えば炭化水素化合物から水素原子を1個取り除いた基を示し、例えばアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基などが用いられる。具体的には、例えば以下のような炭素数1ないし16個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。

【0013】(1)鎖状炭化水素基:

- C₁₋₁₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシルなど)、
- C₁₋₁₆アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニルなど)、
- C₁₋₁₆アルキニル基(例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシルなど)、

(2)環状炭化水素基:

- C₃₋₁₆シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、またシクロヘキシルは、1ないし3個のC₁₋₁₆アルコキシ基(例えば、メトキシなど)を有していてもよいベンゼン環と縮合していてもよい、
- C₁₋₁₆アリール基(例えば、フェニル、トリル、キシリル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-インデニル、2-アンスリルなど)、特にフェニル基、
- C₁₋₁₆アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)、特にベンジル基。

【0014】R、R¹、R²およびR³で表される用語「置換基を有していてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₆アルキル基、C₁₋₁₆シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₆アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₆アルキルチオ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノ-C₁₋₁₆アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノなど)、ジ-C₁₋₁₆アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、C₁₋₁₆アルキル-カ

ルボニル基(例えば、アセチル、エチルカルボニルなど)、カルボキシル基、C₁₋₁₆アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど)、カルバモイル基、モノ-C₁₋₁₆アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C₁₋₁₆アルキルカルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど)、スルホ基、C₁₋₁₆アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)、フェニル基、フェニルオキシ基、5または6員の複素環基(例えば、炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む環を示し、具体的には、例えば1-, 2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリジニル、2-, 3-または4-ピラゾリジニル、1-, 2-, 3-または4-ピペリジル、1-または2-ピペラジニル、モルホリニル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリルなど)などが挙げられる。

【0015】該「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、例えば上記の中から適切な置換基を選び、炭化水素基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は同一または異なっていてもよい。RおよびR³で表される用語「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種、好ましくは、1個ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)複素環基(例えば、1-, 2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリジニル、2-, 3-または4-ピラゾリジニル、1-, 2-, 3-または4-ピペリジル、1-または2-ピペラジニル、モルホリニルなどの非芳香性複素環基、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、4-キノリル、8-キノリル、4-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリルなど)などが用いられる。中でも「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」が好ましく、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種、好ましくは1個ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)芳香族複素環基(具体的には、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、4-キノリル、8-キノリル)

ル、4-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアソリル、3-イソオキサソリル、1-インドリル、2-イソインドリルなど)などが汎用される。特に、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基(例えば、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、4-ピリジルなど)などが汎用される。該「置換基を有していてもよい複素環基」が有していてもよい置換基と

$-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、

$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$

(ii) アルケニレン基(例えば

$-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-$ 、 $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$

(iii) アルキニレン基(例えば

$-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$

などが用いられる。好ましくは、C₁₋₄アルキレン基(例えば、エチレン、プロピレン、トリメチレン、デトライメチレン、ペンタメチレンなど)、C₁₋₄アルケニレン基(例えば、ビニレン、プロペニレンなど)、C₁₋₄アルキニレン基(例えば、エチニレン、プロピニレンなど)などが汎用される。

【0017】R¹とR²が一緒になって環を形成することによって表される用語「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」とは、結合部分の窒素原子以外のヘテロ原子として、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1または2種、好ましくは1ないし3個を含んでいてもよい縮合環または非縮合環の含窒素複素環基などを示す。該「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えばA^{r1}およびA^{r2}が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。該「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」としては、例えば(i)

【化25】



(A環は1または2個のオキソ基で置換されていてもよい4ないし8員環; V¹は>O、>C(W¹)Wまたは>N-W; Wは水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基; W¹は水素またはヒドロキシル基を示す)、(ii)

【化26】



しては、例えば前記A^{r1}およびA^{r2}で表される用語「置換基を有していてもよい芳香族基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。

【0016】PおよびQで表される用語「2価の脂肪族炭化水素基」とは、例えば飽和または不飽和の脂肪族炭化水素の同一または異なる炭素原子に結合する水素原子を1個づつ取り除いてできる2価の基などを示し、炭素数が2ないし6個のものが好ましい。具体的には(i)アルキレン基(例えば

10 【化22】

$-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、

【化23】

$-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-$ 、 $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$

【化24】

$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$

(B環は1または2個のオキソ基で置換されていてもよい5ないし8員環; D環は置換基を有していてもよい芳香環を示す)、好ましくは、

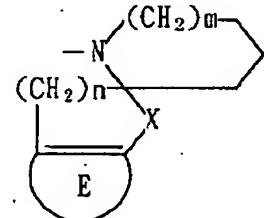
【化27】



30 (B環は1または2個のオキソ基で置換されていてもよい5ないし8員環; D¹はハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₄アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど)またはC₁₋₄アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)を示す、

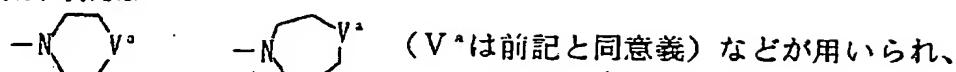
【0018】(iii)

【化28】

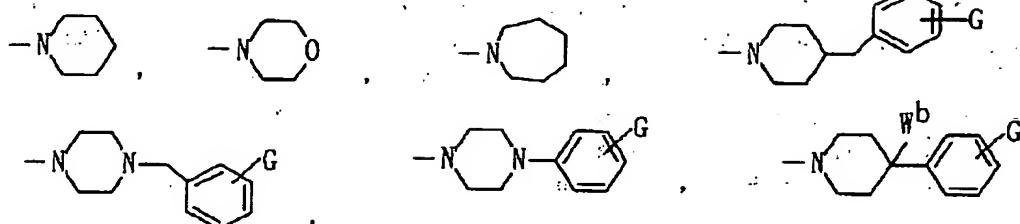


(E環は置換基を有していてもよい芳香環; Xは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ または $-\text{CH}(\text{OH})-$; mおよびnはそれぞれ1ないし3の整数を示す)、または(iv)置換基を有していてもよい含窒素芳香族複素環基などが用いられ、上記の中では、例えば(i)、(ii)および(iii)が好ましく、特に(i)が汎用される。Aで表される用語「1ま

たは2個のオキソ基で置換されていてもよいし8
員環」としては、例えば



好ましくは、



(W^bは前記と同意義)

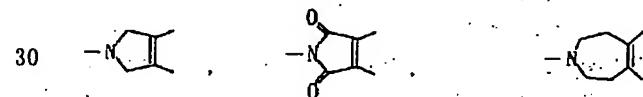
(Gは、例えばフッ素、塩素などのハロゲン原子；メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどのC₁~アルキル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどのC₁~アルコキシ基などを示す) などが汎用される。Wで表される用語「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば前記R、R'、R¹およびR²で表される用語「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものなどが用いられ、特にC₁~アリル基（例えば、フェニルなど）、C₁~アラルキル基（例えば、ベンジルなど）などが好ましい。この炭化水素基が有していてもよい置換基として用いられるものは、例えば前記R、R'、R¹およびR²で表される「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものや、さらに2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、4-ピリジルなどの5または6員の芳香族複素環基などが用いられる。

【0019】Wで表される用語「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種、好ましくは1個ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の（単環式または2環式）複素環基などを示す。具体的には、1-、2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリジニル、2-、3-または4-ピラゾリジニル、1-、2-、3-または4-ビペリジル、1-または2-ビペラジニル、モルホリニル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、4-キノリル、8-キノリル、4-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-イソインドリルなどが挙げられ、中で

20 も芳香性のものが好ましい。特に、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基（例えば、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、4-ピリジルなど）などが汎用される。該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば前記A₁~およびA₂で表される用語「置換基を有していてもよい芳香族基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。

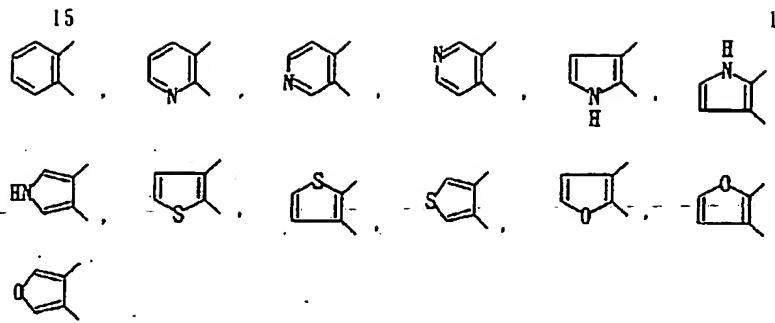
【0020】Bで表される用語「1または2個のオキソ基で置換されていてもよい5ないし8員環」としては、例えば

【化3-0】



などが用いられる。DおよびEで表される用語「置換基を有していてもよい芳香環」の「芳香環」とは、例えばベンゼン環、ナフタレン環、5ないし10員の芳香族複素環（例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む環、具体的には、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、イソインドール環など）などを示し、具体的には、

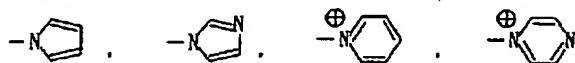
【化3-1】



などが用いられる。D環は、例えばベンゼン環、ピリジン環が好ましく、特にベンゼン環が汎用される。E環は、例えばベンゼン環が好ましい。

【0021】該「置換基を有していてもよい芳香環」が有していてもよい置換基としては、例えば前記A^{r1}およびA^{r2}で表される用語「置換基を有していてもよい芳香族基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。該「置換基を有していてもよい含窒素芳香族複素環基」の「含窒素芳香族複素環基」とは、「例えば炭素原子以外に1個の窒素原子を含み、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種、好ましくは、1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし10員の(単環式または2環式)芳香族環基などを示す。具体的には、

【化32】



などが挙げられる。カウンターイオンを必要とする場合、例えば、ハロゲンイオン(例えば、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオンなど)などが用いられる。該

「置換基を有していてもよい含窒素芳香族複素環基」が有していてもよい置換基とは、例えば前記A^{r1}およびA^{r2}で表される用語「置換基を有していてもよい芳香族基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。前記式中、A^{r1}およびA^{r2}はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を示す。

【0022】A^{r1}およびA^{r2}で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」は、例えばそれぞれハロゲン原子、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化していてもよいC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀シクロアルキル基、ハロゲン化していてもよいC₁₋₁₀アルコキシ基、ハロゲン化していてもよいC₁₋₁₀アルキルチオ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノ-C₁₋₁₀アルキルアミノ基、ジ-C₁₋₁₀アルキルアミノ基、C₁₋₁₀アルキルカルボニル基、カルボキシル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ-C₁₋₁₀アルキルカルバモイル基、ジ-C₁₋₁₀アルキルカルバモイル基、スルホ基、C₁₋₁₀アルキルスルホニル基、フェニル基、フェニルオキシ基および5または6員の複素環基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい(i)C₁₋₁₀アルキル基、(ii)C₁₋₁₀アルケニル基、(iii)C₁₋₁₀アルキニル基、(iv)C₁₋₁₀シクロアルキル基、(v)C₁₋₁₀アリール基または(vi)C₁₋₁₀アラルキル基である場合が汎用される。R、R¹およびR²で表される「置換基を有していてもよい複素環基」は、それぞれ、例えばハロゲン原子、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化していてもよいC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀シクロアルキル基、ハロゲン化していてもよいC₁₋₁₀アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₀ア

10 から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基である場合が好ましい。A^{r1}およびA^{r2}で表される「芳香族基」は、例えばC₆₋₁₀アリール基(例えば、フェニルなど)などが好ましい。前記式中、PおよびQはそれぞれ2価の脂肪族炭化水素基を示す。PおよびQは、それぞれC₁₋₁₀アルキレシ基、C₁₋₁₀アルケニレン基またはC₁₋₁₀アルキレン基である場合が好ましく、特にC₁₋₁₀アルキレン基(例えば、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンなど)が汎用される。前記式中、R¹およびR²はそれぞれ水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、さらにR¹とR²は隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成している。R¹およびR²で表される「アシル基」は、(i)例えば-CO-R、-CONH-Rまたは-SO₂-R⁵(R⁵は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)である場合が汎用される。

【0023】R、R¹およびR²で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、それぞれ、例えばハロゲン原子、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₀アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₀アルキルチオ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノ-C₁₋₁₀アルキルアミノ基、ジ-C₁₋₁₀アルキルアミノ基、C₁₋₁₀アルキルカルボニル基、カルボキシル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ-C₁₋₁₀アルキルカルバモイル基、ジ-C₁₋₁₀アルキルカルバモイル基、スルホ基、C₁₋₁₀アルキルスルホニル基、フェニル基、フェニルオキシ基および5または6員の複素環基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい(i)C₁₋₁₀アルキル基、(ii)C₁₋₁₀アルケニル基、(iii)C₁₋₁₀アルキニル基、(iv)C₁₋₁₀シクロアルキル基、(v)C₁₋₁₀アリール基または(vi)C₁₋₁₀アラルキル基である場合が汎用される。R、R¹およびR²で表される「置換基を有していてもよい複素環基」は、それぞれ、例えばハロゲン原子、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₀アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₀ア

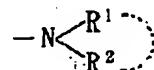
ルキルチオ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノ-C₁₋₁₁アルキルアミノ基、ジ-C₁₋₁₁アルキルアミノ基、C₁₋₁₁アルキルカルボニル基、カルボキシル基、C₁₋₁₁アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ-C₁₋₁₁アルキルカルバモイル基、ジ-C₁₋₁₁アルキルカルバモイル基、スルホ基、C₁₋₁₁アルキルスルホニル基、フェニル基およびフェニルオキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい5ないし10員の芳香族複素環基である場合が好ましい。

【0024】 R^1 が置換基を有していてもよいアラルキル基（例えば、ハロゲン原子、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-11} 、アルキル基、 C_{1-11} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-11} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-11} アルキルチオ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノ- C_{1-11} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-11} アルキルアミノ基、 C_{1-11} アルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-11} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-11} アルキルカルバモイル基、ジ- C_{1-11} アルキルカルバモイル基、スルホ基、 C_{1-11} アルキルスルホニル基、フェニル基およびフェニルオキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-11} アラルキル基など）かつ R^2 が水素原子またはアルキル基（例えば、 C_{1-11} アルキル基など）である場合が好ましい。 W は、例えば(a)水素原子または(b)ハロゲン原子、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-11} アルキル基、 C_{1-11} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-11} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-11} アルキルチオ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノ- C_{1-11} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-11} アルキルアミノ基、 C_{1-11} アルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-11} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-11} アルキルカルバモイル基、ジ- C_{1-11} アルキルカルバモイル基、スルホ基、 C_{1-11} アルキルスルホニル基、フェニル基およびフェニルオキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいアリール基（例えば、 C_{1-11} アリール基など）、 C_{1-11} アラルキル基（例えば、 C_{1-11} アラルキル基など）または5ないし10員の芳香族複素環基などが好ましい。

〔0025〕D環は、例えばハロゲン原子、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、スルホ基、

C₁₋₁ アルキルスルホニル基、フェニル基およびフェニルオキシ基から選ばれた 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C₁₋₁ アリール環または 5 ないし 10 員の（単環式または 2 環式）芳香族複素環などが好ましい。E 環は、例えばハロゲン原子、メチレンジオキシ基、二トロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₁ アルキル基、C₁₋₁ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₁ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₁ アルキルチオ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノ-C₁₋₁ アルキルアミノ基、ジ-C₁₋₁ アルキルアミノ基、C₁₋₁ アルキルカルボニル基、カルボキシル基、C₁₋₁ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ-C₁₋₁ アルキルカルバモイル基、ジ-C₁₋₁ アルキルカルバモイル基、スルホ基、C₁₋₁ アルキルスルホニル基、フェニル基およびフェニルオキシ基から選ばれた 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員の芳香環などが好ましい。

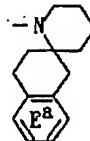
[化 3 3]



の好みしいものとしては、例えば

[0 0 2 6] (i)

〔化34〕

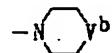


30 (E⁴環はハロゲン原子、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、スルホ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、フェニル基およびフェニルオキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環を示す)、および

40

[0 0 2 7] (ii)

【化 3 5】



ン化されていてもよいC₁～、アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁～、アルキルチオ基、ヒドロキシリ基、アミノ基、モノーC₁～、アルキルアミノ基、ジーC₁～、アルキルアミノ基、C₁～、アルキルカルボニル基、カルボキシリ基、C₁～、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノーC₁～、アルキルカルバモイル基、ジーC₁～、アルキルカルバモイル基、スルホ基、C₁～、アルキルスルホニル基、フェニル基およびフェニルオキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいフェニル基を示す)などが挙げられる。前記式中、R'は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。

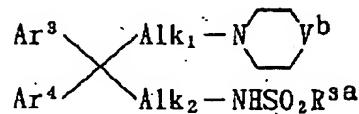
〔0028〕 R^1 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の好ましいものとしては、例えばハロゲン原子、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-} 、アルキル基、 C_{2-} 、シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-} 、アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-} 、アルキルチオ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノ- C_{1-} 、アルキルアミノ基、ジ- C_{1-} 、アルキルアミノ基、 C_{1-} 、アルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-} 、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-} 、アルキルカルバモイル基、ジ- C_{1-} 、アルキルカルバモイル基、スルホ基、 C_{1-} 、アルキルスルホニル基、フェニル基、フェニルオキシ基および 5 または 6 員の複素環基から選ばれた 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい (i) C_{1-} 、アルキル基、(ii) C_{1-} 、アルケニル基、(iii) C_{1-} 、アルキニル基、(iv) C_{1-} 、シクロアルキル基、(v) C_{1-} 、アリール基または(vi) C_{7-11} 、アラルキル基などが挙げられる。 R^1 で表される「置換基を有していてもよい複素環基」の好ましいものとしては、例えばハロゲン原子、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-} 、アルキル基、 C_{2-} 、シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-} 、アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-} 、アルキルチオ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノ- C_{1-} 、アルキルアミノ基、ジ- C_{1-} 、アルキルアミノ基、 C_{1-} 、アルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-} 、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-} 、アルキルカルバモイル基、ジ- C_{1-} 、アルキルカルバモイル基、スルホ基、 C_{1-} 、アルキルスルホニル基、フェニル基およびフェニルオキシ基から選ばれた 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員の芳香族複素環基などが挙げられる。

〔0029〕 R^1 のさらに好みしいものとしては、例えばハロゲン原子、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ基、ヒドロキシリル基、アミノ基、モノ- C

11 アルキルアミノ基、ジ- C_{1-1} 、アルキルアミノ基、 C_{1-1} 、
12 アルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-1} 、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-1} 、
13 アルキルカルバモイル基、ジ- C_{1-1} 、アルキルカルバモイル基、スルホ基、 C_{1-1} 、アルキルスルホニル基、-フ
エニル基およびフェニルオキシ基から選ばれた1ないし
3個の置換基を有していてもよい C_{1-1} 、アリール基など
が挙げられる。前記式中、 j は 1 または 2 を示す。 j は
2 である場合が好ましい。前記式中、 R' はアシル基を
10 示す。 R' は例えば、 $-CO-R$ 、 $-SO_2-R$ (R は前
記と同意義を示す) などが好ましく、特に $-SO_2-R$
(R は前記と同意義を示す) などが好ましい。 R' は $-$
 SO_2-R'' (R'' は、例えばハロゲン原子、メチレン
ジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されてい
てもよい C_{1-1} 、アルキル基、 C_{1-1} 、シクロアルキル基、ハ
ロゲン化されていてもよい C_{1-1} 、アルコキシ基、ハロゲ
ン化されていてもよい C_{1-1} 、アルキルチオ基、ヒドロキ
シル基、アミノ基、モノ- C_{1-1} 、アルキルアミノ基、ジ-
 C_{1-1} 、アルキルアミノ基、 C_{1-1} 、アルキルカルボニル
20 基、カルボキシル基、 C_{1-1} 、アルコキシカルボニル
基、カルバモイル基、モノ- C_{1-1} 、アルキルカルバモイ
ル基、ジ- C_{1-1} 、アルキルカルバモイル基、スルホ基、
 C_{1-1} 、アルキルスルホニル基、フェニル基、フェニルオ
キシ基および5または6員の複素環基から選ばれた1な
いし3個の置換基を有していてもよい C_{1-1} 、アリール基
などを示す) が汎用される。

【0030】本発明の化合物 (I) またはその塩の好ましいものとしては、例えば (1) 一般式

【化 3 6】



〔式中、 A^{r^3} および A^{r^4} はそれぞれハロゲン原子、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} 、アルキル基、 C_{1-4} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} 、アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} 、アルキルチオ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノ- C_{1-4} 、アルキルアミノ基、ジ- C_{1-4} 、アルキルアミノ基、 C_{1-4} 、アルキル-カルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-4} 、アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-4} 、アルキルカルバモイル基、ジ- C_{1-4} 、アルキルカルバモイル基、スルホ基、 C_{1-4} 、アルキルスルホニル基、フェニル基およびフェニルオキシ基から選ばれた 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよいフェニル基、 R^3 はハロゲン原子、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} 、アルキル基、 C_{1-4} シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} 、アルコキシ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノ- C_{1-4} 、アルキルアミノ基、ジ- C_{1-4} 、アルキルアミノ基、 C_{1-4} 、アルキル-カルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-4} 、アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-4} 、アルキルカルバモイル基、ジ- C_{1-4} 、アルキルカルバモイル基、スルホ基、 C_{1-4} 、アルキルスルホニル基、フェニル基およびフェニルオキシ基から選ばれた 1 ないし 3 個の置換基を有して

ドロキシル基、アミノ基、モノ- C_{1-} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-} アルキルアミノ基、 C_{1-} アルキルカルボニル基、カルボキシル基、カルボキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-} アルキルカルバモイル基、ジ- C_{1-} アルキルカルバモイル基、スルホ基、 C_{1-} アルキルスルホニル基、フェニル基およびフェニルオキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-} アリール基、 A_{1k_1} および A_{1k_2} はそれぞれ C_{1-} アルキレン基、 V^a は $>CH-W^a$ または $>N-W^a$ 、 W^a はハロゲン原子、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化していてもよい C_{1-} アルキル基、 C_{1-} シクロアルキル基、ハロゲン化していてもよい C_{1-} アルコキシ基、ハロゲン化していてもよい C_{1-} アルキルチオ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノ- C_{1-} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-} アルキルアミノ基、 C_{1-} アルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ- C_{1-} アルキルカルバモイル基、ジ- C_{1-} アルキルカルバモイル基、スルホ基、 C_{1-} アルキルスルホニル基、フェニル基およびフェニルオキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいフェニル基を示す。】で表される化合物またはその塩などがある。

【0031】前記式中、 A_{1k_1} および A_{1k_2} は、それぞれ、例えばハロゲン原子およびハロゲン化していてもよい C_{1-} アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいフェニル基である場合が好ましい。前記式中、 A_{1k_1} および A_{1k_2} は、それぞれ、例えば C_{1-} アルキレン基（例えばエチレン、プロピレン、ブチレンなど）である場合が好ましい。前記式中、 R^1 は、例えばハロゲン原子、ハロゲン化していてもよい C_{1-} アルキル基およびハロゲン化していてもよい C_{1-} アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-} アリール基である場合が好ましい。さらに好ましい化合物の例としては下記のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

- (1) 1-ベンジルアミノ-4, 4-ジフェニル-5-(トシリアルミノ)ペンタン 塩酸塩、(2) 4, 4-ジフェニル-1-(3-ニトロベンジルアミノ)-5-(トシリアルミノ)ペンタン 塩酸塩、(3) 4, 4-ジフェニル-1-(3-(メトキシカルボニル)ベンジルアミノ)-5-(トシリアルミノ)ペンタン 塩酸塩、
- (4) 4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン 2塩酸塩、(5) 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルビペリジノ)

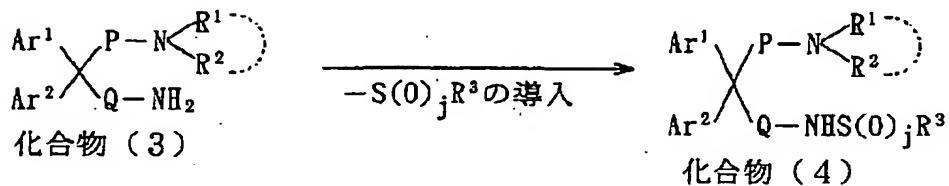
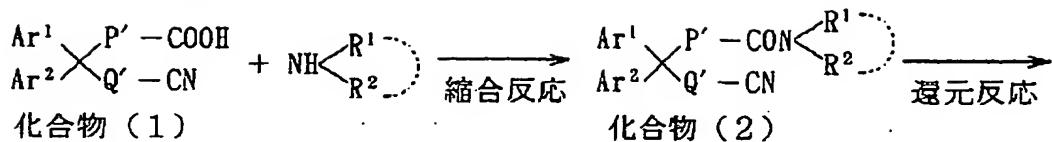
-6-(トシリアルミノ)ヘキサン 塩酸塩、(6) 1-(7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル)-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシスピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ビペリジン]2塩酸塩、
【0032】(7) 4, 4-ジフェニル-5-メシリアルミノ-1-(4-フェニルビペリジノ)ペンタン 塩酸塩、(8) 5-ベンゼンスルホニルアミノ-4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルビペリジノ)ペンタン、
【0033】(9) 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルビペリジノ)-5-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルアミノ)ペンタン、(10) 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルビペリジノ)-5-(2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルアミノ)ペンタン、
【0034】(11) 4, 4-ジフェニル-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ)-1-(4-フェニルビペリジノ)ペンタン、(12) 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-トシリアルミノ-4, 4-ジフェニルペンチル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ビペリジン]塩酸塩、
【0035】(13) 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシリ)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ビペリジン]2塩酸塩、
【0036】(14) 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-トシリアルミノ-4, 4-ジフェニルヘキシリ)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ビペリジン]塩酸塩、および(15) 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-ベンジルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシリ)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ビペリジン]2塩酸塩。

【0033】化合物(I)が塩を形成し、それが医薬品として用いられる場合、それは薬学上許容可能な塩が好ましい。薬学上許容可能な塩には、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩および硝酸塩のような無機酸塩との塩、または酢酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パルミチン酸、サリチル酸塩およびステアリン酸塩のような有機酸との塩が挙げられるが、これらの塩に限定されるものではない。また、化合物(I)の製造原料も特に限定されないが、上記の塩と同様のものなどが用いられる。本発明記載の化合物の合成法は種々考えられるが、例えばその代表例としてスキーム1に示される合成方法などが用いられる。

【0034】スキーム1

製造法1

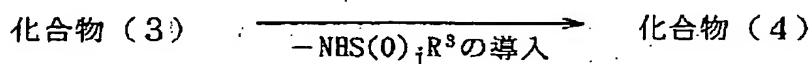
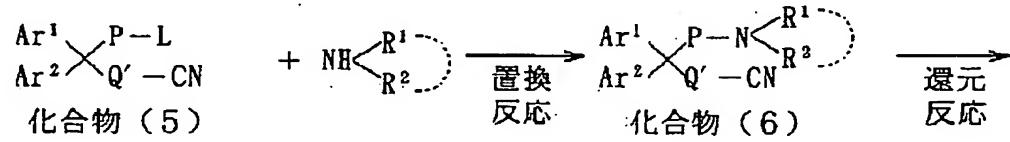
【化37】



(スキーム中、P' およびQ' はPおよびQより炭素数が1つ少ないものを示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

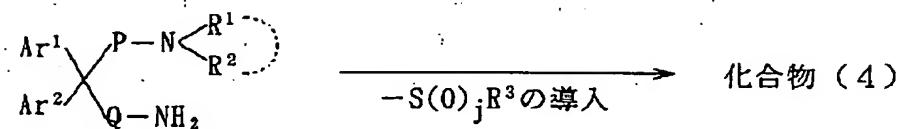
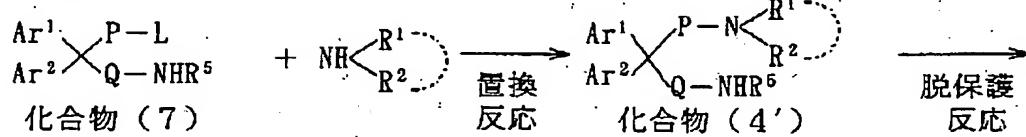
製造法2

【化38】



【0035】 製造法3

【化39】



(式中、R' は窒素原子のアシリル型保護基、L は脱離基、その他の記号は前記と同意義を示す)

R' で表されるアシリル型保護基は、例えばホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジルオキシカルボニル、t-ブロトキシカルボニルなどが用いられる。L で表される脱離基は、例えばクロル、ブロム、ヨードなどのハロゲンなどが用いられる。

【0036】 製造法1

縮合反応は1~1.5当量の縮合試薬、例えば、ジシクロヘキシカルボジイミド (DCC) あるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (WSC) と反応させるか、カルボン酸の対

応する反応性誘導体を経て達成される。反応性誘導体

としては酸無水物、酸ハライド、活性化エステルなどが挙げられる。酸無水物としては低級アルキルクロル炭酸エステル (例えば、クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブロピル、クロル炭酸ブチルなど) あるいはクロル炭酸フェニルなどとの反応によって生成する混合酸無水物などが挙げられる。酸ハライドとしては、例えば酸クロリド、酸ブロミドなどが挙げられる。酸クロリドの生成法としては、1当量以上好ましくは3~10当量の塩化オキザリル、塩化チオニルあるいは5塩化リンと無溶媒あるいはジクロルメタンなどの不活性溶媒中で0°C~10°C、好ましくは30~60°Cで0.5~3時間攪拌す

ことによって得ることができる。活性エステルとしては、例えば1-オキシベンゾトリアゾール(HOB T)、ペンタフルオロフェノールなどとのエステルなどが挙げられる。縮合反応は通常、不活性溶媒中(例えば、ジクロルメタン、アセトニトリルなど)で対応するアミンと0~80℃で0.5~20時間攪拌することにより達成される。また、塩基の共存は反応をより円滑に進める。塩基としては無機塩基・有機塩基どちらも有効であるが、好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン、4-ピロリジルピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、DBNなどが挙げられる。

【0037】還元反応は、例えば文献既知の方法(例えばコンプリヘンシブ オルガニックトランスフォーメーション(Comprehensive Organic Transformation) ラーロック(R. C. Larock)著 ブイシーエイチ・パブリッシュヤーズ インク社出版(VCH Publishers Inc.)などに記載されている)によって、例えば金属水素化物などを用いて行うことができる。反応は不活性溶媒中(例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなどのエーテル系溶媒など)で、1当量以上の金属水素化物(好ましくは4~10当量)を用いて、-20℃~100℃好ましくは40~80℃、反応時間5分間~1.8時間で行うことができる。好ましい金属水素化物としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウム、ジボランおよびその類縁体などが挙げられる。本件目的化合物への変換は自体公知の方法(例えば、還元反応、アルキル化反応、アシル化反応、スルホニル化反応あるいはイソシアナートとの反応)を組み合わせることにより達成される。アシル化反応、スルホニル化反応の場合は上記縮合反応と同様の方法で達成される。イソシアナートとの反応は1~1.5当量のイソシアナートと不活性溶媒中で0℃~50℃で0.1~1.0時間反応させることによって達成される。またトリエチルアミンなどの塩基(触媒量~1当量)の共存は反応をより円滑に進める場合がある。

【0038】アルキル化反応においては、不活性溶媒中で反応温度0℃~100℃、反応時間5分間~100時間で反応させることにより行う。不活性溶媒としてはアルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなど)、エーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロエタン、クロロホルムなど)、芳香族系溶媒(例えば、トルエン、キシレンなど)、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド(DMSO)などを単独あるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。中でもアセトニトリル、DMF、アセトンなどが好ましい。また塩基と共存させることに

より、反応がより円滑に進行する。塩基としては、無機塩基、有機塩基ともに有効である。無機塩基の例としては、アルカリ金属やアルカリ土類金属の水酸化物、水素化物、炭酸塩、炭酸水素塩、有機酸塩などが挙げられ、中でも炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムが好ましい。有機塩基としてはトリエチルアミンなどの3級アミン類が好ましい。また脱離基としては、塩基、臭素、ヨード、p-トルエンスルホネート、メタニスルホネートなどが好ましい。また条件によってはモノアルキル化やジアルキル化を区別して実施することが可能である。

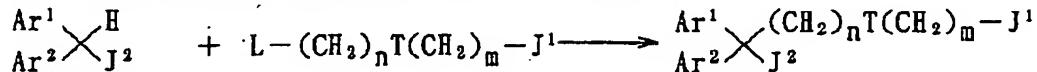
【0039】製造法2

アミン(HN-R¹R²)による脱離基との置換反応は、アミンのアルキル化などに用いられる常法より行うことができる。その一例としては、化合物(5)と対応するアミン(HN-R¹R²、1~3当量)を不活性溶媒中(例えば、DMF、アセトン、エーテル性溶媒の単独あるいはこれらの混合溶媒)で必要に応じて、塩基(例えば、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基あるいはトリエチルアミンなどの有機塩基を1~5当量)共存下反応温度0℃~100℃、好ましくは30℃~60℃で30分~24時間攪拌することにより達成される。シアノ基の還元工程は自体公知の方法(例えばコンプリヘンシブ オルガニック トランスフォーメーション(Comprehensive Organic Transformation) ラーロック(R. C. Larock)著 ブイシーエイチ・パブリッシュヤーズ インク社出版(VCH Publishers Inc.)などに記載されている)で行うことができる。その具体例としては、金属水素化物による還元反応、接触水素化反応などが挙げられる。金属水素化物による反応は、例えば不活性溶媒中(例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなどのエーテル系溶媒など)などの中で金属水素化物と-20℃~100℃、好ましくは40~80℃で反応時間5分間~1.8時間で行うことができる。好ましい金属水素化物としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウム、ジボランおよびその類縁体などが挙げられる。接触還元反応は、ラネーニッケル、酸化白金、金属パラジウム、パラジウム-炭素などの金属触媒とアルコール性溶媒あるいはエーテル性溶媒中で10℃~100℃で1気圧以上好ましくは3~50気圧下で1~1.8時間反応させることにより達成される。化合物(6)が2重結合を有する場合は、接触還元により還元されることもある。

【0040】製造法3

化合物(7)からも製造法2と同様にして置換反応を行い、化合物(4)に導くことができる。さらに必要であれば、窒素原子の保護基R⁶を常法によって外した後に、-S(O₂)_nR¹を導入して化合物(4)を合成することができる。脱保護反応は用いる保護基によって異なる。

るが、通常の加水分解や接触還元などで容易に達成される。このようにして得られた化合物(1)は自体公知の反応(例えば、加水分解、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、アシル化反応など)と同様にして行うことにより、R¹、R²、Rに新たな置換基の導入を行うことが

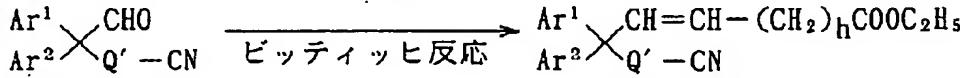


化合物(8)

(式中、J¹はシアノ、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、ホルミルなどを示す。)を出発原料として合成することができる。化合物(8)をアクリル酸エステル(例えば、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸ベンジル)、アクリロニトリルあるいはL-(CH₂)_nT(CH₂)_m-J¹

(式中、Tは酸素、硫黄、ビニル、結合手、n+mは2ないし6の整数。Lは脱離基を表し、J¹は低級アルコキシカルボニル、シアノを表す。)とエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど)、DMF、DMSO、アセトニトリル、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノールなど)、芳香族炭化水素系溶媒(例えば、トルエン、キシレンなど)などを単独あるいはこれらの混合溶媒中で、塩基存在下、-20℃～120℃で5分～18時間反応させることにより化合物(9)に導くことができる。用いる塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウムt-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミドなどの強塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属、アルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩などの無機塩基、トリエチルアミン、DBUなどの有機塩基などが挙げられる。中でも、アクリル酸エステルあるいはアクリロニトリルを用いる場合には接触量～5当量のDBU存在下、エタノールなどのアルコール溶媒中で40℃～100℃で1～3時間加熱攪拌することにより製造される。またL-(CH₂)_nT(CH₂)_m-J¹がプロム酢酸エチル、ヨードプロピオン酸エチル、4-プロム酪酸エチルの場合には、テトラヒドロフラン(THF)などのエーテル系溶媒中で1～3当量の水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの強塩基と-20℃～20℃で5分～20時間反

40



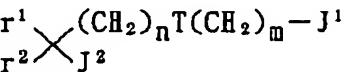
化合物(10)

(式中、hは0ないし2の整数を示す。)

可能である。上記製造法に必要な合成原料は種々の手段により合成可能であるが、具体例としては下記の方法などが挙げられる。

【0041】スキーム2

【化4-0】



化合物(9)

10 応することにより製造可能である。化合物(8)において置換基J¹は文献公知の方法により炭素鎖を延長することができる。例えば置換基J¹がホルミルの場合には、例えばビッティヒ反応、グリニアール反応などを用いることができる。以下その具体例を化合物(10)を出発原料として化合物(1)の合成例を示す。

【0042】ビッティヒ試薬(例えば、トリフェニルホスホラニリデン酢酸エチルエステル、ジエチルホスホノ酢酸エチルエステルなど)などと不活性溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなどのエーテル系溶媒など)の単独あるいはこれらの混合溶媒中で、必要であれば塩基(例えば、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどを1～2当量)共存下に0℃～80℃で10分～2時間攪拌することにより不飽和カルボン酸誘導体となる。化合物(11)の2重結合は接触還元により容易に還元される。接触還元反応は、ラネニッケル、酸化白金、金属パラジウム、パラジウム-炭素などの金属触媒とアルコール性溶媒あるいはエーテル性溶媒中で10℃～100℃、好ましくは室温で1気圧以上、好ましくは1～5気圧下で1～18時間反応させることにより製造される。加水分解反応は酸性あるいは塩基性反応によって容易に行うことができる。塩基性加水分解反応では、エタノールなどのアルコール系溶媒と水の混合溶媒中で、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの無機塩基(1当量以上)と10℃～100℃、好ましくは、室温付近で0.5～20時間反応させて行われる。

【0043】スキーム3

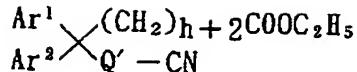
【化4-1】

化合物(11)

【化4-2】

化合物(11)

還元反応



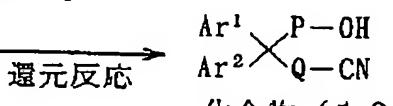
加水分解反応

化合物(1)

製造法2で用いられる化合物(5)は化合物(1)あるいはそのエステル体〔例えば、化合物(11)〕のシアノ基の選択的な還元反応によりアルコール体(12)に導いた後に脱離基を導入することにより製造できる。還元反応は文献既知の方法〔例えばコンプリヘンシブ オルガニック トランスフォーメーション(Comprehensive Organic Transformation) ラーロック著VCH出版記載の方法〕により行われる。脱離基としてはトシリオキシ基あるいはヨードなどが好ましい。例えばトシリオキシ基への変換は0℃～30℃でハロゲン系炭化水素溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン)中でトリエチルアミンなどの塩基(1～5当量)共存下、p-トルエンスルホニルクロリド(1当量以上好ましくは1～1.5当量)と反応させることにより製造される。またヨード基への変換はトシリオキシ体をヨー化ナトリウムと不活性溶媒中(例えば、アセトンなど)で10℃～100℃、好ましくは30～50℃で10分～6時間反応させることにより、あるいは化合物(12)を不活性溶媒中トリフェニルホスフィン(1～5当量、好ましくは1当量)存在下、ヨー素(1～3当量、好ましくは1当量)と10～50℃で1～6時間反応させることにより得られる。スキーム4

【0044】水酸基の脱離基の導入は自体公知の方法

化合物(1)あるいはそのエステル体

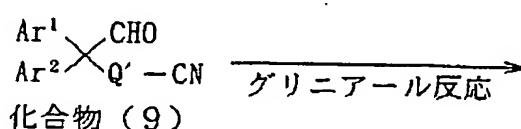


化合物(12)

【化43】

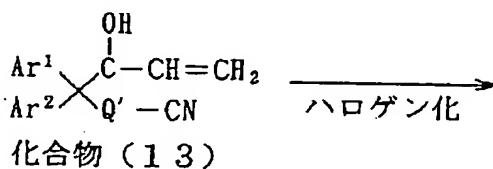
化合物(12) → 化合物(5)

また、化合物(5)でPがビニレンである化合物(5')は、グリニアール反応を利用して化合物(9)から導くことができる。



化合物(9)

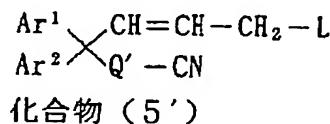
グリニアール反応



化合物(13)

【0045】スキーム5

【化44】



化合物(5')

グリニアール反応では、化合物(9)を1～3当量のビニールマグネシウムプロミド、ビニールリチウムなどのビニール金属試薬をエーテル系溶媒中(例えば、THF、エチルエーテルなど)で反応温度-50～30℃、50

好ましくは-10～0℃で0.5～1.0時間反応させて化合物(13)とし、得られた化合物(13)のハロゲン化はハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロエタン、クロロホルムなど)あるいはエーテル系溶媒(例えばエチル

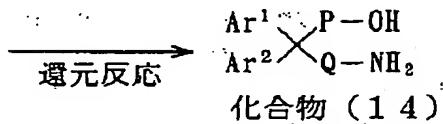
エーテル、THFなど)などの不活性溶媒中で適当なハロゲン化試薬1~5当量(例えば、塩化チオニル、3臭化リンなど)と-20℃~30℃、好ましくは0℃~20℃で0.1~20時間反応させることにより達成される。製造3に使われる出発原料(7)は、例えば化合物(1)あるいはそのエステル体から還元反応によって合成できる。窒素原子の保護基の導入は用いる保護基によって反応が異なるが、好ましい保護基として挙げられるホルミル、アセチル、ベンジルオキシカルボニルなどは

化合物(1)あるいはそのエステル体

前記アシル化反応と同様にして行われる。また、脱離基Lの導入は、自体公知の方法[例えば、コンプレヘンシブ オルガニック トランスフォーメイション(Comprehensive Organic Transformation)、リチャード C. ラーロック著、VCH出版記載の方法]またはそれに準じた方法により行われる。

[0046]スキーム6

【化45】



化合物(14) → 化合物(7)

【0047】本件目的化合物およびその原料化合物またはその塩は、公知の手段、例えば溶媒抽出、液性変換、転溶、塩析、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。また、前記本発明の各反応および原料化合物合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノ基の保護基としては、例えばC_{1~4}アルキルカルボニル基(例えば、ホルミル、アセチル、エチルカルボニルなど)、フェニルカルボニル基、C_{1~4}アルキルオキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、ベンゾイル基、C_{1~4}アラルキルカルボニル基(例えば、ベンジルカルボニルなど)、トリチル基、フタロイル基、N,N-ジメチルアミノメチレン基などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ基などで置換されていてもよい。

【0048】カルボキシル基の保護基としては、例えばC_{1~4}アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル基、トリチル基、シリル基などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1~4}アルキルカルボニル基(例えば、ホルミル、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などで置換されていてもよい。ヒドロキシル基の保護基としては、例えばC_{1~4}アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル基、C_{1~4}アラルキル基(例えば、ベン

ジルなど)、C_{1~4}アルキルカルボニル基(例えば、ホルミル、アセチル、エチルカルボニルなど)、ベンゾイル基、C_{1~4}アラルキルカルボニル基(例えば、ベンジルカルボニルなど)、ピラニル基、フラニル基、シリル基などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C_{1~4}アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピルなど)、フェニル基、C_{1~4}アラルキル基(例えば、ベンジルなど)、ニトロ基などで置換されていてもよい。また、これらの保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸バラジウムなどを使用する方法などが用いられる。

【0049】本発明の化合物(I)またはその医薬的に許容される塩は、人および哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ウシ、ブタなど)に対し、シナプスでのモノアミン類の取り込み阻害活性、神経細胞内へのガルジウムイオンの過剰流入阻害活性を有し、特に人における種々の疾患、例えば、うつ、不安、アルコール依存症、食欲障害、パニック発作、強迫障害などの情緒障害、パーキンソン病、アルツハイマー病などの神経変性疾患、てんかん、けいれん、あるいは脳卒中、脳梗塞などの脳血管障害などの予防ならびに治療のために安全に使用することができる。本発明の化合物(I)またはその塩は、毒性が低く、副作用も少ない。ラットにおける本件化合物の経口投与による急性毒性(LD₅₀)は、100mg/kg以上である。本発明の化合物(I)またはその塩は、そのままあるいは自体公知の方法にしたがって、医学的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤などとして、経口的

または非経口的に安全に投与することができ、その投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などによって異なるが、例えば、脳卒中の治療には、成人(60kg)に対して、経口的に投与する場合、1日当たり有効成分(化合物(I)またはその塩)として、0.1ないし500mg、好ましくは、10ないし100mgを1日1ないし数回に分けて投与するのがよい。

【0050】医薬的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、ポリビニルビロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターーチナトリウムなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレン glycol、マルクゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレン glycol、プロピレン glycol、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルビロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばバラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコ

ール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0051】

【発明の実施の形態】本発明は、さらに下記の参考例、実施例、実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてよい。以下の参考例、実験例中の「室温」は、0ないし

10 30℃を示し、その他の定義は、次の意味を示す。

s	シングレット(singlet)
d	ダブルレット(doublet)
t	トリプレット(triplet)
q	カルテット(quartet)
quint	クインテット(quintet)
m	マルチプレット(multiplet)
br	ブロード(broad)
J	カップリング定数(coupling constant)
Hz	ヘルツ(Hertz)
CDCl ₃	重クロロホルム
THF	テトラヒドロフラン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
¹ H-NMR	プロトン核磁器共鳴(通常測定は化合物のフリードを用いた。)

【0052】

【実施例】

参考例1-1

3, 3-ジフェニル-3-ホルミルプロピオニトリルジフェニルアセトアルデヒド(1g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、氷冷攪拌下、60%水素化ナトリウム(0.25g)のテトラヒドロフラン(5ml)懸濁液をゆっくり滴下した。滴下終了後、混合物をさらに20分間攪拌した。その後プロモアセトニトリル(0.41ml)を加え、さらに30分間攪拌した。反応混合物を氷水中にあけ、分離した油状物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物(0.85g)を無色油状物として得た。

参考例1-2

4, 4-ジフェニル-4-ホルミルブチロニトリルジフェニルアセトアルデヒド(2.5, 6g)、アクリロニトリル(12.5ml)と1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(D.B.U)(2.5g)とをイソプロパノール(250ml)中、70℃で6時間加熱攪拌した。反応混合物を濃縮乾固後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。粗結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物(19.8g)を無色プリズム晶として得た。下記の

表1ににそれぞれの構造式およびNMRスペクトルを示す。

【0053】参考例2-1

エチル 5-シアノ-4, 4-ジフェニル-2-ペンチエート
3, 3-ジフェニル-3-ホルミルプロピオニトリル
(0. 85 g) と (カルベトキシメチレン) トリフェニルホスホラン (1. 46 g) をクロロホルム (20ml) 中、7時間加熱還流した。反応混合物を濃縮乾固後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (0. 7 g) を無色油状物として得た。参考例2-1と同様にして、参考例2-2を合成した。

参考例2-2：

エチル 6-シアノ-4, 4-ジフェニル-2-ヘキセノエート

下記の表2にそれぞれの構造式およびNMRスペクトルを示す。

【0054】参考例3-1

(4-クロロフェニル) フェニルアセトニトリル
マンデロニトリル (5 g) とクロロベンゼン (15. 7 g) の混合物に、反応温度を5-10℃に保ちながら硫酸 (9. 8ml) を滴下した。滴下終了後、混合物をさらに1. 5時間攪拌した。反応混合物を氷水中にあけ、分離したシロップを酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (3. 6 g) を淡黄色シロップとして得た。参考例3-1と同様にして、参考例3-2~3をそれぞれ合成した。

参考例3-2

(4-メトキシフェニル) フェニルアセトニトリル

参考例3-3：

ビス(4-クロロフェニル) アセトニトリル

下記の表3にそれぞれの構造式およびNMRスペクトルを示す。

【0055】参考例4-1

エチル 4-シアノ-4, 4-ジフェニルブチレート
ジフェニルアセトニトリル (28 g) のエタノール (100ml) 溶液にDBU (6ml) とアクリル酸エチル (30ml) を加え、80℃で16時間加熱攪拌した。冷却後反応液に2規定塩酸 (200ml) を加え、イソプロピルエーテルで抽出した。有機層は水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた粗結晶をヘキサン-イソプロピルエーテルから再結晶して、標題化合物 (3. 4 g) を得た。参考例4-1と同様にして、参考例4-2~4をそれぞれ合成した。

参考例4-2：

エチル 4-(4-クロロフェニル)-4-シアノ-4-フェニルブチレート

参考例4-3：

エチル 4-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルブチレート

参考例4-4：

エチル 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-4-シアノブチレート

参考例4-5

エチル 5-シアノ-5-ジフェニルペンタノエート

ジフェニルアセトニトリル (1 g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に、氷冷攪拌下、60%水素化ナトリウム (0. 25 g) を少量づつ加えた。添加終了後、混合物をさらに20分攪拌した。4-ブロモ酪酸エチル (0. 94ml) を氷冷下滴下した後、室温でさらに15分攪拌した。反応混合物を氷水中にあけ、分離した有機層を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (0. 87 g) を無色油状物として得た。

参考例4-6

エチル 5-シアノ-4, 4-ジフェニルペンタノエート

エチル 5-シアノ-4, 4-ジフェニル-2-ペンチエート (0. 7 g) のエタノール (20ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (0. 24 g) を加え、混合物を常圧、室温で接触水素添加した。反応混合物中の触媒を濾過し、濾液を濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (0. 6 g) を無色油状物として得た。参考例4-6と同様にして、参考例4-7を合成した。

30 参考例4-7：

エチル 6-シアノ-4, 4-ジフェニルヘキサノエート

下記の表4にそれぞれの構造式およびNMRスペクトルを示す。

【0056】参考例5-1

5-アミノ-4, 4-ジフェニルペンタノール

エチル 4-シアノ-4, 4-ジフェニルブチレート (1. 2 g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液に、氷冷攪拌下、水素化アルミニウムリチウム (0. 44 g) を少量づつ加えた。添加終了後、混合物を60℃で3時間加熱攪拌した。反応混合物を再び氷冷した後、水 (1ml)、15%水酸化ナトリウム溶液 (3ml)、水 (1ml) を順次加えた。析出した不溶物を濾過後、濾液を酢酸エチルと飽和重曹水で抽出した。有機層を分離し、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固した。得られた残渣をイソプロピルエーテルで洗い、標題化合物 (0. 82 g) を無色粉末として得た。参考例5-1と同様にして、参考例5-2~7をそれぞれ合成した。

50 参考例5-2：

5-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-4-フェニルペンタノール

参考例5-3:

5-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルペンタノール

参考例5-4:

5-アミノ-4,4-ビス(4-クロロフェニル)ペンタノール

参考例5-5:

6-アミノ-5,5-ジフェニルヘキサノール

参考例5-6:

6-アミノ-4,4-ジフェニルヘキサノール

参考例5-7:

7-アミノ-4,4-ジフェニルヘプタノール

下記の表5にそれぞれの構造式、物性およびNMRスペクトルを示す。

【0057】参考例6-1

5-ホルミルアミノ-4,4-ジフェニルペンタノール
5-アミノ-4,4-ジフェニルペンタノール(10g)をぎ酸(80ml)に溶解した後無水酢酸(13ml)を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固後、残渣をクロロホルムと水に分配した。水層をアンモニア水で塩基性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固した。得られた残渣をエタノール(30ml)に溶解し、1N-水酸化ナトリウム溶液(20ml)と共に室温で20分攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した結晶を濾取した。水、酢酸エチルで順次洗い、標題化合物(9g)を無色粉末として得た。参考例6-1と同様にして、参考例6-2~7をそれぞれ合成した。

参考例6-2:

4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタノール参考例6-3:

5-ホルミルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルペンタノール

参考例6-4:

4,4-ビス(4-クロロフェニル)-5-(ホルミルアミノ)ペンタノール参考例6-5:

6-ホルミルアミノ-5,5-ジフェニルヘキサノール

参考例6-6:

6-ホルミルアミノ-4,4-ジフェニルヘキサノール

参考例6-7:

7-アセチルアミノ-4,4-ジフェニルヘプタノール

下記の表6にそれぞれの構造式、物性およびNMRスペクトルを示す。

【0058】参考例7-1

5-ホルミルアミノ-1-ヨード-4,4-ジフェニルペンタン

5-ホルミルアミノ-4,4-ジフェニルペンタノール(38.3g)の塩化メチレン(600ml)溶液に塩化

p-トルエンスルホニル(29.2g)、トリエチルアミン(15g)と触媒量の4-(ジメチルアミノ)ピリジンを加え、混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固後、残渣によう化ナトリウム(46.6g)とアセトン(600ml)を加えた。50℃で2時間加熱攪拌後、反応混合物を濃縮乾固した。得られた残渣を酢酸エチルと水で抽出した。有機層を分離し、チオ硫酸ナトリウム水溶液で水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムク

10 ロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物(46.5g)を黄色シロップとして得た。参考例7-1と同様にして、参考例7-3~4、7-6~7、7-9をそれぞれ合成した。

参考例7-3:

4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-1-ヨード-4-フェニルペンタン

参考例7-4:

5-ホルミルアミノ-1-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルペンタン

20 参考例7-6:

6-ホルミルアミノ-1-ヨード-5,5-ジフェニルヘキサン

参考例7-7:

6-ホルミルアミノ-1-ヨード-4,4-ジフェニルヘキサン

参考例7-9:

7-アセチルアミノ-1-ヨード-4,4-ジフェニルヘプタン

【0059】参考例7-2

30 1-ヨード-4,4-ジフェニル-5-(トリルアミノ)ペンタン

5-アミノ-4,4-ジフェニルペンタノール(1g)、塩化p-トルエンスルホニル(1.65g)、トリエチルアミン(1.2ml)と触媒量の4-(ジメチルアミノ)ピリジンとを塩化メチレン(20ml)中、室温で一夜攪拌した。反応混合物を濃縮乾固後、得られた残渣をよう化ナトリウム(0.7g)と共にアセトン(25ml)中、50℃で一夜攪拌した。反応混合物を濃縮乾固後、残渣を酢酸エチルと水で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮乾固し、標題化合物(1g)を淡黄色粉末として得た。参考例7-2と同様にして、参考例7-8と7-5とを合成した。

参考例7-8:

1-ヨード-4,4-ジフェニル-6-(トリルアミノ)ヘキサン

参考例7-5:

4,4-ビス(4-クロロフェニル)-5-(ホルミルアミノ)ペンチルトシレート

下記の表7にそれぞれの構造式、物性およびNMRスペクトルを示す。

【0060】参考例8

5-シアノ-4, 4-ジフェニルペントノール
エチル 5-シアノ-4, 4-ジフェニルペントノエート (2 g) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に、氷冷攪拌下、水素化リチウムアルミニウム (0.37 g) を少量づつ加えた。添加終了後、混合物をさらに30分攪拌した。反応混合物に、氷冷攪拌下、水 (0.9 ml)、15%水酸化ナトリウム溶液 (2.7 ml)、水 (0.9 ml) を順次滴下した。析出した不溶物を濾過し、濾液を酢酸エチルと飽和重曹水で抽出した。有機層を飽和食塩水で水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物 (1.3 g) を無色シロップとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.25-1.40 (2H, m), 2.34-2.43 (2H, m), 3.12 (2H, s), 3.61 (2H, t), 7.15-7.37 (10H, m)

参考例9

3, 3-ジフェニル-6-ヨードヘキサンニトリル
トリフェニルボスフィン (1.68 g) の塩化メチレン (30 ml) 溶液にイミダゾール (0.44 g) を溶解した後、よう素 (1.62 g) を加えた。この混合物に5-シアノ-4, 4-ジフェニルペントノール (1.3 g) の塩化メチレン (5 ml) 溶液を滴下した。滴下終了後、混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮乾固した。得られた残渣にイソプロピルエーテルを加え、不溶物を濾過した。濾液を濃縮乾固し、標題化合物 (1.5 g) を無色シロップとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.49-1.64 (2H, m), 2.38-2.47 (2H, m), 3.11 (2H, s), 3.12 (2H, t), 7.13-7.39 (10H, m)

【0061】参考例10

6-シアノ-4, 4-ジフェニルヘキサン酸
6-シアノ-4, 4-ジフェニルヘキサン酸エチル (2.55 g) のエタノール (400 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (120 ml) を加え1時間60℃で加熱攪拌を行った。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し残渣を1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出 (200 ml × 2) した。飽和食塩水で水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮乾固し、得られた残渣 (2.5 g) をクロロホルム-ヘキサンで再結晶を行い標題化合物 (2.2 g) を白色粉末として得た。

mp 119-120℃

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.95-2.10 (4H, m), 2.37-2.50 (4H, m), 7.10-7.40 (10H, m)

参考例11

3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'- (6-シアノ-4, 4-ジフェニルヘキサノイル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ビペリジン]

6-シアノ-4, 4-ジフェニルヘキサン酸 (1.6 g) のクロロホルム (20 ml) 溶液に、氷冷攪拌下、塩化チオニル (0.79 ml) を滴下した。滴下終了後、混合物を室温でさらに1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮乾固し、得られた残渣を塩化メチレン (5 ml) に溶解した。この溶液を氷冷攪拌下、3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシスピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ビペリジン] 塩酸塩 (1.96 g) とトリエチルアミン (1.33 g) の塩化メチレン (25 ml) 溶液

10 に滴下した。滴下終了後、混合物を室温でさらに30分攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物 (1.29 g) を淡黄色シロップとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.52-1.68 (6H, m), 1.91-2.09 (4H, m), 2.34-2.60 (5H, m), 2.62-2.98 (4H, m), 3.08-3.16 (2H, m), 3.83 (6H, s), 3.96 (1H, d), 6.55, 6.58 (1H each, s), 7.11-7.37 (10H, m)

【0062】参考例12

3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'- (5-シアノ-4, 4-ジフェニルペントチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ビペリジン] 塩酸塩

3, 3-ジフェニル-6-ヨードヘキサンニドリル (1.5 g)、3, 4-ジヒドロ-6-メトキシスピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ビペリジン] 塩酸塩 (1.39 g)、トリエチルアミン (0.53 g) と炭酸カリウム (0.72 g) をアセトニトリル (25 ml) 中、70℃で一夜攪拌した。反応混合物中の不溶物を濾過し、濾液を濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物の塩酸塩 (0.7 g) を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) : 1.09-1.25 (2H, m), 1.38-1.70 (7H, m), 1.78-1.95 (1H, m), 2.13-2.80 (10H, m), 3.08 (2H, s), 3.77 (3H, s), 6.62-6.71 (2H, m), 6.95 (1H, d), 7.12-7.37 (10H, m)

元素分析値: C₃₃H₃₈N₂O · HCl · H₂Oとして

C (%)	H (%)	N (%)
測定値: 74.38	7.88	5.39
計算値: 74.34	7.75	5.25

【0063】参考例13-1

1- (5-アミノ-4, 4-ジフェニルペントチル) -4-フェニルビペリジン 1- (5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペントチル) -4-フェニルビペリジン

(2.07 g) のメタノール (50 ml) 溶液に1N-水酸化ナトリウム溶液 (30 ml) を加え、混合物を一夜加熱還流した。反応混合物を濃縮乾固し、得られた残渣を塩化メチレンと水で抽出した。有機層を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮乾固し、標題化合物 (1.94 g) を黄色粉末として得た。参考例13-1と同様にして、参考例13-2~4をそれぞれ合成した。

参考例 13-2：

3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-アミノ-4, 4-ジフェニルペンチル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン]

参考例 1.3-3:

$$1 - [5\text{-アミノ}-4\text{-}(\text{4-メトキシフェニル})\text{-4-フェニルペンチル}]-4\text{-フェニルビペリジン}$$

参考例 1.3 -

1-(5-アミノ-4,4-ビス(4-クロロフェニル)ペンチル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン 10

【0 0 6 4】参考例 1 3-5

3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-アミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン]

3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-シアノ-4, 4-ジフェニルペンチル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ビペリジン](0.6g)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に、氷冷攪拌下、水素化リチウムアルミニウム(95mg)を少量づつ加えた。添加 20

終了後、混合物を 60 °C で 6 時間加熱した。反応混合物に、氷冷攪拌下、水 (0. 25 ml)、15% 水酸化ナトリウム溶液 (0. 75 ml)、水 (0. 25 ml) を順次滴下し、析出した不溶物を濾過した。濾液を飽和食塩水で水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮乾固し、標題化合物 (0. 54 g) を淡黄色シロップとして得た。参考例 13-5 と同様にして、参考例 13-6 を合成した。

参考例 1.3-6：

3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'--(7-アミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル)スピロ(ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン) 30

下記の表8にそれぞれの構造式、物性およびNMRスペクトルを示す。

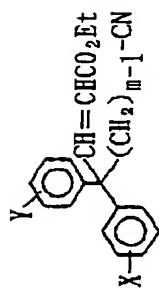
[0065]

〔表1〕

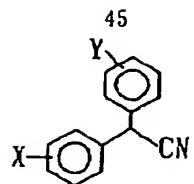
参考例 X Y W $^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , CDCl_3)

番号	1-1	1-2	2	3.24 (2H, s), 7.19-7.50 (10H, m), 9.79(1H, s)
				2.04-2.13 (2H, m), 2.64-2.74(2H, m), 7.11-7.45 (10H, m), 9.79(1H, s)

〔0067〕
〔表3〕



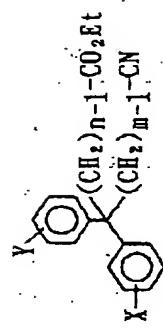
参考例 番号	X	Y	■	¹ H-NMR (δ , ppm, CDCl ₃)
2-1	H	H	2	1.29 (3H, t), 3.28 (2H, s), 4.21 (2H, q), 5.71, 7.52 (1H each, d), 7.14-7.41 (10H, m)
2-2	H	H	3	1.29 (3H, t), 2.09-2.18 (2H, m), 2.65-2.77 (2H, m), 4.20 (2H, q), 5.63, 7.47 (1H each, d), 7.09-7.19 (4H, m), 7.22-7.40 (6H, m)



参考例 番号	X	Y	$^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , CDCl_3)
3-1	Cl	H	5.11 (1H, s), 7.23-7.42 (9H, m)
3-2	MeO	H	3.80 (3H, s), 5.10 (1H, s), 6.85-6.94 (2H, m), 7.20-7.40 (7H, m)
3-3	Cl	Cl	5.10 (1H, s), 7.20-7.40 (8H, m)

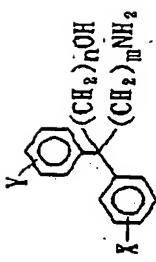
[0068]

[表4]

参考例 X Y ■ n $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3)

番号	X	Y	■	n	$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3)
4-1	H	H	1	3	1.23 (3H, t), 2.40-2.51 (2H, ■), 2.71-2.82 (2H, ■), 4.11 (2H, q), 7.26-7.43 (10H, m)
4-2	Cl	H	1	3	1.23 (3H, t), 2.38-2.48 (2H, ■), 2.78-2.88 (2H, ■), 4.10 (2H, q), 7.29-7.40 (9H, m)
4-3	MeO	H	1	3	1.60-1.85 (2H, m), 2.23-2.50 (2H, m), 3.69 (2H, t), 3.79 (3H, s), 6.88-6.90 (2H, m), 7.10-7.40 (7H, m)
4-4	Cl	Cl	1	3	1.23 (3H, t), 2.41 (2H, ■), 2.70 (2H, ■), 4.10 (2H, q), 7.20-7.40 (8H, m)
4-5	H	H	1	4	1.24 (3H, t), 1.69-1.86 (2H, m), 2.38 (2H, t), 2.38-2.48 (2H, ■), 4.12 (2H, q), 7.23-7.43 (10H, m)
4-6	H	H	2	3	1.21 (3H, t), 2.09, 2.66 (2H each, t), 3.09 (2H, s), 4.06 (2H, q), 7.16-7.39 (10H, m)
4-7	H	H	3	3	1.22 (3H, t), 1.95-2.06 (4H, m), 2.36-2.48 (4H, m), 4.07 (2H, q), 7.09-7.37 (10H, m)

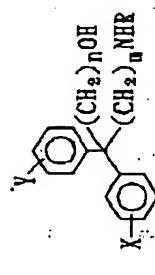
〔表5〕



参考例 X Y m n 融点(°C) ¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃)

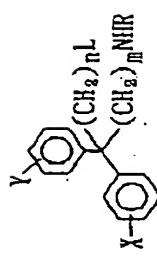
参考例番号	X	Y	m	n	融点(°C)	¹ H-NMR (δ_{ppm} , CDCl ₃)
5-1	H	H	1	3	シロップ	
5-2	Cl	H	1	3	シロップ	1.17-1.33 (2H, m), 1.55 (2H, br s), 2.14-2.44 (2H, m), 3.31 (2H, s), 3.56 (2H, t), 7.07-7.38 (9H, m)
5-3	MeO	H	1	3	シロップ	1.20-1.35 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 3.31 (2H, s), 3.57 (2H, t), 3.79 (3H, s), 6.78-6.85 (2H, m), 7.05-7.35 (7H, m)
5-4	Cl	Cl	1	3	シロップ	1.10-1.30 (2H, m), 1.55 (2H, br s), 2.14-2.24 (2H, m), 3.29 (2H, s), 3.55 (2H, t), 7.00-7.30 (8H, m)
5-5	H	H	1	4	シロップ	1.01-1.18 (2H, m), 1.42-1.65 (4H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 2.33 (2H, s), 3.56 (2H, t), 7.12-7.35 (10H, m)
5-6	H	H	2	3	シロップ	1.14-1.32 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.24-2.39 (2H, m), 2.37-2.51 (2H, m), 3.15 (3H, s), 3.51 (2H, t), 7.07-7.30 (10H, m)
5-7	H	H	3	3	シロップ	1.10-1.31 (4H, m), 2.05-2.22 (4H, m), 2.66, 3.53 (2H each, t), 3.01 (3H, br s), 7.06-7.30 (10H, m)

〔表6〕



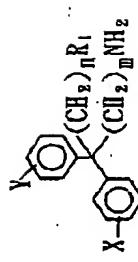
参考例番号	X	Y	R	n	融点(℃)	1H-NMR (δ_{ppm} , CDCl ₃)		
						7.10-7.40 (1H, d), 8.08 (1H, d)	3.55 (2H, t), 4.05 (2H, d), 5.10-5.30 (1H, m), 7.10-7.37 (9H, m), 7.48 (1H, br t), 7.87 (1H, d)	
6-1	H	CHO	1	3	151-152	1.32 (2H, m), 2.16 (2H, m), 3.55 (2H, t), 4.05 (2H, d), 5.10-5.30 (1H, m), 7.10-7.40 (1H, d), 8.08 (1H, d)		
6-2	4-Cl	H	CHO	1	3	159-161	1.00-1.23 (2H, m), 2.03 (2H, t), 3.30 (2H, q), 3.88 (2H, dd), 4.33 (1H, t), 7.10-7.37 (9H, m), 7.48 (1H, br t), 7.87 (1H, d)	
6-3	4-MeO	H	CHO	1	3	シロップ	1.20-1.40 (2H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 3.54 (2H, br t), 3.79 (3H, s), 4.01 (2H, dt), 5.20-5.30 (1H, br s), 6.80-6.88 (2H, m), 7.00-7.35 (7H, m), 8.07 (1H, d)	
6-4	4-Cl	4-CI	CHO	1	3	175-178	1.00-1.20 (2H, m), 2.04 (2H, t), 3.30 (2H, q), 3.86 (2H, d), 4.34 (1H, t), 7.10-7.40 (8H, m), 7.55 (1H, br t), 7.88 (1H, d)	
6-5	H	CHO	1	4	シロップ	1.04-1.22 (2H, m), 1.40-1.56 (2H, m), 1.90-2.18 (2H, m), 3.54 (2H, t), 4.06 (2H, d), 5.20 (1H, br t), 7.10-7.37 (10H, m), 8.08 (1H, d)		
6-6	H	CHO	2	3	シロップ	1.20-1.38 (2H, m), 2.20-2.40 (4H, m), 3.06 (2H, q), 3.57 (2H, t), 5.49 (1H, br), 7.10-7.34 (10H, m), 7.99 (1H, d)		
6-7	H	Ac	3	3	シロップ	1.12-1.30 (4H, m), 1.90 (3H, s), 2.02-2.21 (5H, m), 3.15 (2H, q), 3.55 (2H, t), 5.49 (1H, br t), 7.11-7.30 (10H, m)		

【表7】



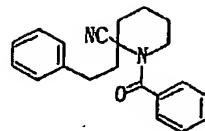
参考例 番号	X	Y	R	L	m	n	融点 (°C)	1H-NMR (δ ppm, CDCl ₃)	
								7-1	3.10 (2H, t), 4.04 (2H, d), 5.07 (1H, br t), 7.11-7.40 (10H, m), 8.11 (1H, d)
7-2	H	H	Ts	I	1	3		1.31-1.49 (2H, m), 2.15-2.26 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.99 (2H, t), 3.54 (2H, d), 3.87 (1H, t), 7.05, 7.06, 7.64 (2H each, d), 7.20-7.35 (8H, m)	
7-3	4-Cl	H	CHO	I	1	3		1.46-1.63 (2H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 3.10 (2H, t), 4.01 (2H, d), 5.08 (1H, br t), 7.06-7.39 (9H, m), 8.10 (1H, d)	
7-4	4-MeO	H	CHO	I	1	3		1.45-1.65 (2H, m), 2.09-2.22 (2H, m), 3.09 (2H, t), 3.80 (3H, s), 3.99 (2H, d), 5.00-5.15 (1H, br s), 6.80-6.90 (2H, m), 7.00-7.38 (7H, m), 8.10 (1H, d)	
7-5	4-Cl	4-Cl	CHO	Ts	1	3		1.30-1.60 (2H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.90-4.00 (4H, m), 5.09-5.20 (1H, br s), 7.00-7.40 (10H, m), 7.72 (2H, m), 8.08 (1H, d)	
7-6	H	H	CHO	I	1	4		1.07-1.28 (2H, m), 1.65-1.85 (2H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 3.07 (2H, t), 4.04 (2H, d), 5.02 (1H, br s), 7.10-7.39 (10H, m), 8.10 (1H, d)	
7-7	H	H	CHO	I	2	3		1.43-1.61 (2H, m), 2.19-2.40 (4H, m), 3.08 (2H, q), 3.11 (2H, t), 5.19 (1H, br s), 7.12-7.36 (10H, m), 7.99 (1H, d)	
7-8	H	H	Ts	I	2	3		1.32-1.49 (2H, m), 2.02-2.17 (2H, m), 2.21-2.34 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.62-2.78 (2H, m), 3.05 (2H, t), 4.26 (1H, t), 7.06, 7.07, 7.61 (2H each, d), 7.12-7.32 (8H, m)	
7-9	H	H	Ac	I	3	3		1.12-1.28 (2H, m), 1.40-1.56 (2H, m), 1.91 (3H, s), 2.04-2.23 (4H, m), 3.10 (2H, t), 3.17 (2H, q), 5.25 (1H, br s), 7.11-7.32 (10H, m)	

Ts: p-トルエンスルホニル、Ac: アセチル



参考例 番号	X	Y	R ¹	III	融点 (°C)	¹ H-NMR(δ , ppm, CDCl ₃)
13-1	H	H	4-((X-phenyl)amino)butyl	1 3 シロップ	1.20-1.35 (2H, m), 1.65-2.00 (8H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.30 (2H, t), 2.35-2.50 (1H, m), 2.90 (2H, d), 3.35 (2H, s), 7.10-7.35 (15H, m)	
13-2	H	H	4-((X-phenyl)amino)butyl-OMe	1 3 シロップ	1.05-2.80 (22H, m), 3.30 (2H, s), 3.76 (3H, s), 6.60-6.72 (2H, m), 6.96 (1H, d), 7.13-7.35 (10H, m)	
13-3	4-MeO	H	4-((X-phenyl)amino)butyl	1 3 シロップ		
13-4	4-Cl	4-Cl	4-((X-phenyl)amino)butyl	1 3 シロップ	1.10-1.30 (2H, m), 2.02-2.22 (2H, m), 2.37 (2H, t), 2.50 (4H, t), 3.09 (4H, t), 6.80-7.30 (12H, m)	
13-5	H	H	4-((X-phenyl)amino)butyl-OMe	2 3 シロップ	1.05-1.25 (2H, m), 1.38-2.80 (22H, m), 3.76 (3H, s), 6.61-6.71 (2H, m), 6.95 (1H, d), 7.10-7.30 (10H, m)	
13-6	H	H	4-((X-phenyl)amino)butyl-OMe	3 3 シロップ	1.03-1.21 (4H, m), 1.30-2.80 (22H, m), 3.82, 3.83 (3H each, s), 6.55, 6.57 (1H each, s), 7.10-7.30 (10H, m)	

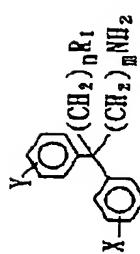
ペリジンカルボニトリル
【化46】



¹H-NMR (δ , ppm, CDCl₃)

1.16-1.35 (2H, m), 1.59 (3H, br s), 1.66 (2H, br d), 1.96-2.41 (8H, m), 2.66 (2H, br d), 3.33 (2H, s), 7.13-7.46 (14H, m)

参考例番号 X Y R¹ n 融点 (°C)



【0073】参考例14-1

1-ベンゾイル-2-(2-フェニルエチル)-2-ピ

リチウムジイソプロピルアミド 14.0mmolを溶かしたテトラヒドロフラン溶液 200mlに-78℃で、1-ベンゾイル-2-ビペリジンカルボニトリル 1.5gを固体のまま加えた。30分間攪拌後、ヨウ化フェネチル 3.2gを溶かしたテトラヒドロフラン溶液 100mlを-78℃で滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に0℃まで昇温した。水を加え、有機層を分離し、水層をさらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後溶媒を留去した。残渣を、展開溶媒として、酢酸エチル:ヘキサン (1:2) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物の入った溶液を減圧で留去し、得られた固体を酢酸エチルへ

20 キサンから再結晶して無色結晶 17.3gを得た。
融点 65-67℃

¹H-NMR (ppm, CDCl₃) 1.52-2.00 (4H, m), 2.19 (2H, t, J=6Hz), 2.37-2.98 (4H, m), 3.29-3.57 (2H, m), 7.13-7.56 (10H, m)

元素分析値 C₂₁H₂₂N₂Oとして

計算値 C 79.21; H 6.96; N 8.80

実験値 C 79.13; H 6.89; N 8.64

30 参考例14-1と同様にして、下記に示す化合物を合成した。

【0074】参考例14-2

1-ベンゾイル-2-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-2-ビペリジンカルボニトリル

参考例14-3

1-ベンゾイル-2-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-2-ビペリジンカルボニトリル

参考例14-4

1-ベンゾイル-2-[2-(2-チエニル)エチル]-2-ビペリジンカルボニトリル

40 下記の表9にそれぞれの構造式、物性およびNMRスペクトルを示す。

【0075】

【表9】

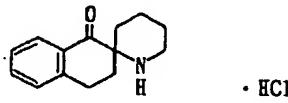
参考例 番号	構造式	融点 (°C)	NMR (δ ppm, CDCl ₃)	元素分析 [実測値/(計算値)]			
				C	H	N	
14-2		82-84	1. 55-1. 98(4H, m), 2. 19(2H, t, J=6Hz), 2. 36-2. 96(4H, m), 3. 27-3. 57(2H, m), 3. 79(3H, s), 6. 71-6. 85(3H, m), 7. 14-7. 25(1H, m), 7. 36-7. 56(5H, m)	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂	75. 58	6. 98	7. 92
14-3		オイル	1. 54-1. 99(4H, m), 2. 19(2H, t, J=6Hz), 2. 34-2. 94(4H, m), 3. 27-3. 56(2H, m), 3. 85(3H, s), 3. 87(3H, s), 6. 72-6. 83(3H, m), 7. 37-7. 58(5H, m)	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂	73. 21	7. 16	7. 35
14-4		オイル	1. 50-1. 97(4H, m), 2. 17(2H, t, J=6Hz), 2. 45-2. 80(2H, m), 2. 92-3. 22(2H, m), 3. 29-3. 58(2H, m), 6. 83-6. 87(1H, m), 6. 92(1H, dd, J=4, 5Hz), 7. 13(1H, dd, J=2, 5Hz), 7. 37-7. 58(5H, m)	C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₂	70. 25	6. 07	8. 43

【0076】参考例14-5

3, 4-ジヒドロスピロ(ナフタレン-2(1H), 2'

—ピペリジン] — 1 — オン 塩酸塩

〔化 4 7 〕



1-ベンゾイル-2-(2-フェニルエチル)-2-ビペリジンカルボニトリル 7. 64 g を 1, 2-ジクロロ

エタン 250ml に溶かした。ついで塩化アルミニウム 8.0 g を加え 6 時間加熱還流した。反応液を冷却し、10% 水酸化ナトリウム水溶液に注意深く注ぎ、塩化メチレンおよび水を加え抽出した。塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣にメタノール 100ml および 20% 水酸化ナトリウム水溶液 100ml を加え、12 時間加熱還流した。放冷後、メタノールを留去し、塩化メチレンおよび水を加え抽出した。塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ

過後溶媒を留去した。残渣を、溶媒として酢酸エチル：ヘキサン（1：2）を用いたアルミナカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物の入った溶液を減圧で留去し、残渣を4N-メタノール性塩酸6.0mlで処理して固体を得た。塩化メチレンから再結晶して無色結晶3.0gを得た。

融点 222-223℃

¹H-NMR (ppm, CDCl₃) 1.37-1.85 (5H, m), 1.92-2.14 (3H, m), 2.44 (1H, dt, J=7Hz, 5Hz), 2.76-3.16 (4H, m), 7.20-7.52 (3H, m), 8.29 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz)

元素分析値 C₁₄H₁₈C1NO·H₂Oとして

計算値 C 62.33; H 7.47; N 5.19

実験値 C 62.39; H 7.27; N 5.42

参考例14-5と同様にして、下記に示す化合物を合成了。

【0077】参考例14-6

3, 4-ジヒドロ-6-メトキシスピロ[ナフタレン-2 (1H), 2' -ビペリジン]-1-オン 塩酸塩
参考例14-7

3, 4-ジヒドロ-8-メトキシスピロ[ナフタレン-2 (1H), 2' -ビペリジン]-1-オン 塩酸塩
参考例14-8

3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシスピロ[ナフタレン-2 (1H), 2' -ビペリジン]-1-オン 塩酸塩
参考例14-9

6, 7-ジヒドロスピロ[ベンゾ[b]チオフェン-5 (4H), 2' -ビペリジン]-4-オン 塩酸塩
下記の表10にそれぞれの構造式、物性およびNMRスペクトルを示す。

【0078】

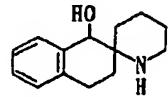
【表10】

参考例 番号	構造式	融点 (°C)	NMR (δ ppm, CDCl ₃)	元素分析 (実測値/計算値)		
				C	H	N
14-6	CH ₃ O C ₆ H ₄ -C ₆ H ₂ -N H ·HCl	249 (分解)	1.31-1.88(6H, m), 1.89-2.10(1H, m), 2.16(1H, br s), 2.34-2.50(1H, m), 2.74-3.14(4H, m), 3.84(3H, s), 6.66(1H, d, J=3Hz), 6.82(1H, dd, J=9, 3Hz), 7.99(1H, d, J=9Hz)	C ₁₅ H ₂₀ ClNO ₂ 64.04 (63.94)	7.20 7.15 (4.97)	5.03 4.97
14-7	CH ₃ O C ₆ H ₄ -C ₆ H ₂ -N H ·HCl	255-259 (分解)	1.42-2.21(6H, m), 2.74-2.85(2H, m), 3.05-3.19(2H, m), 3.36-3.55(1H, m), 3.76-4.00(1H, m), 3.88(3H, s), 6.81(2H, t, J=8Hz), 7.42(1H, t, J=8Hz), 9.06(1H, br s)	C ₁₅ H ₂₀ ClNO ₂ , 1/4H ₂ O 63.02 (62.93)	7.08 7.22 (4.89)	4.91 4.89
14-8	CH ₃ O C ₆ H ₄ -C ₆ H ₂ -N H ·HCl	245-248 (分解)	1.33-1.85(5H, m), 1.93-2.10(1H, m), 2.35(1H, br s), 2.42(1H, t, J=5Hz), 2.50(1H, t, J=5Hz), 2.76-3.35(4H, m), 3.92(3H, s), 3.93(3H, s), 6.64(1H, s), 7.50(1H, s)	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₃ , 1/4H ₂ O (60.75)	7.10 7.17 (4.43)	4.51 4.43
14-9	CH ₃ O C ₆ H ₄ -C ₆ H ₂ -N H ·HCl	>280	1.34-1.90(7H, m), 2.02-2.18(1H, m), 2.46-2.60(1H, m), 2.75-3.21(4H, m), 7.09(1H, d, J=5Hz), 7.37(1H, d, J=5Hz)	C ₁₂ H ₁₄ NOSSCl (55.91)	6.26 6.26 (5.43)	5.37 5.43

【0079】参考例14-10

3, 4-ジヒドロスピロ [ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] -1-オール

〔化48〕



3, 4-ジヒドロスピロ [ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] - 1-オン 0. 80 g をメタノール 20

mlに溶かし、水素化ホウ素ナトリウム0.15gを少しずつ加えた。30分間攪拌後、水を加え塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。得られた固体を塩化メチレン-エーテルより再結晶して白色結晶0.25gを得た。

融点 125-127℃

¹H-NMR (ppm, CDCl₃) 1.32-1.98(8H, m), 2.28(1H, quint, J=7Hz), 2.74-2.94(4H, m), 4.37(1H, s), 7.07-

7.28(4H, m), 7.40-7.52(1H, m)

元素分析値 C₁₄H₁₄NOとして

計算値 C 77.38; H 8.81; N

6.45

実験値 C 77.16; H 8.84; N

7.01

参考例14-10と同様にして、下記に示す化合物を合成した。

参考例14-11

3, 4-ジヒドロ-6-メトキシスピロ[ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン]-1-オール

参考例14-12

3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシスピロ[ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン]-1-オール 塩酸塩

参考例14-13

6, 7-ジヒドロスピロ[ベンゾ[b]チオフェン-5 (4H), 2'-ピペリジン]-4-オール 塩酸塩

下記の表11にそれぞれの構造式、物性およびNMRスペクトルを示す。

10 【0080】

【表11】

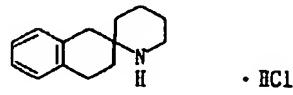
参考 番 号	構 造 式	融 点 (°C)	NMR (δ ppm, CDCl ₃)	元素分析 [実測値/(計算値)]		
				C	H	N

14-11		132-134	1.33-1.87(9H, m), 2.06-2.22(1H, m), 2.72-2. (d, J=3Hz), 6.67(1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 7.33(1H, d, J=9Hz)	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂	72.85	8.62	5.66
-------	--	---------	--	---	-------	------	------

14-12		213-216 (分解)	1.36-1.80(8H, m), 2.03-2.24(2H, m), 2.73(2H, (t, J=7Hz), 2.80-2.90(2H, m), 3.84(3H, s), 3.86 (3H, s), 4.28(1H, s), 6.59(1H, s), 6.95(1H, s)	C ₁₆ H ₂₄ ClNO ₃ ·1/5H ₂ O	60.76	7.69	4.49
14-13		215-221 (分解)	1.34-1.90(8H, m), 2.08-2.40(2H, m), 2.75- (2.90(4H, m), 4.38(1H, s), 7.00(1H, d), 7.12(1H, d))	C ₁₆ H ₂₄ NO ₃ Cl	55.15	6.92	5.34

〔0081〕参考例 14-14

3, 4-ジヒドロスピロ〔ナフタレン-2(1H), 2'-ビペリジン〕 塩酸塩
〔化49〕



(1) 3, 4-ジヒドロスピロ〔ナフタレン-2(1H), 2'-ビペリジン〕-1-オン 3. 36 g を溶か

した塩化メチレン溶液 200 ml に炭酸カリウム 2. 6 g を加え、更に無水トリフルオロ酢酸 3. 4 ml を溶かした塩化メチレン溶液 50 ml を 0°C で滴下し、3 時間攪拌した。水を加え塩化メチレンで抽出、塩化メチレン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を、展開溶媒として酢酸エチル:ヘキサン (1:2) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物の入った溶液を減圧で留去し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色針状結晶

の1' - トリフルオロアセチル-3, 4-ジヒドロスピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' - ピペリジン] - 1 - オン 4. 86 gを得た。

融点 97 - 100°C

¹H-NMR (ppm, CDCl₃) 1.60-2.25 (7H, m), 2.67-3.16 (3H, m), 3.35-3.53 (1H, m), 3.82-3.98 (1H, m), 7.16-7.52 (3H, m), 8.20 (1H, dd, J=8Hz, 1.2Hz)

元素分析値 C₁₁H₁₁F₃N₂O₂として

計算値 C 61.73; H 5.18; N 4.50

実験値 C 61.47; H 5.20; N 4.40

【0082】 (2) 1' - トリフルオロアセチル-3, 4-ジヒドロスピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' - ピペリジン] - 1 - オン 4. 44 g を酢酸 3.0ml に溶かし、10% パラジウム-炭素触媒 0.76 g を加え 4kg/cm²、80°C で 6.5 時間接触還元した。反応液を水に注ぎ、10% 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を 4N-メタノール性塩酸 3.6ml で処理して固体を得た。塩化メチレン-エーテルより再結晶して白色結晶 2.51 gを得た。

融点 200 - 202°C

¹H-NMR (ppm, CDCl₃) 1.43-1.80 (8H, m), 1.84-2.02 (1H, m), 2.77 (2H, s), 2.84 (4H, t, J=5Hz), 7.10 (4H, s)

元素分析値 C₁₁H₁₁ClNO₂ 1/4H₂O として

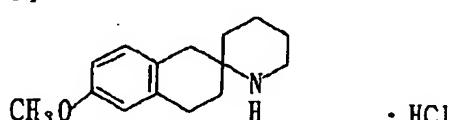
計算値 C 69.40; H 8.53; N 5.78

実験値 C 69.62; H 8.38; N 5.64

参考例 14-15

3, 4-ジヒドロ-6-メトキシスピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' - ピペリジン] 塩酸塩

【化50】



3, 4-ジヒドロ-6-メトキシスピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' - ピペリジン] - 1 - オン 6. 57 g をトリフルオロ酢酸 3.0ml に溶かし、トリエチルシラン 8.5ml を加え 1 時間攪拌した。反応液を少しづつ水に注ぎ、1N 塩酸を加えてヘキサンで洗った。水層に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を 4N-メタノール性塩酸 7.0ml で処理して固体を得た。メタノール-エーテルより再結晶して白色結晶 5.09 gを得た。

融点 201 - 203°C

¹H-NMR (ppm, CDCl₃) 1.31-2.00 (9H, m), 2.71 (2H, s), 2.74-2.88 (4H, m), 3.77 (3H, m), 6.62-6.73 (2H, m), 6.98 (1H, m)

元素分析値 C₁₁H₁₁ClNO₂ 3/10H₂O として

計算値 C 66.60; H 8.31; N 5.18

実験値 C 66.65; H 8.46; N 5.03

20 参考例 14-15 と同様にして、下記に示す化合物を合成した。

【0083】 参考例 14-16

3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシスピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' - ピペリジン] 塩酸塩

参考例 14-17

3, 4-ジヒドロ-8-メトキシスピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' - ピペリジン] 塩酸塩

参考例 14-18

6, 7-ジヒドロスピロ [ベンゾ [b] チオフェン-5 (4H), 2' - ピペリジン] 塩酸塩

30 下記の表 12 にそれぞれの構造式、物性および NMR スペクトルを示す。

【0084】

【表 12】

参考例 番号	構造式	融点 (°C)	NMR (δ ppm, ^1H ^1C)	元素分析 [実測値/計算値]		
				C	H	N
14-16		205-208	1.39-2.00(9H, m), 2.63-2.28(6H, m), 3.83-6H, s), 6.55(1H, s), 6.59(1H, s)	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClN}_0_2$ (64.53 8.12 4.70)		
14-17		239-241	1.40-1.74(8H, m), 1.81-1.98(1H, m), 2.53-2.96(6H, m), 3.81(3H, s), 6.66(1H, d, J=8Hz), 6.73(1H, d, J=8Hz), 7.09(1H, d, J=8Hz)	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_0$ (67.28 8.15 5.16)		
14-18		212-220	1.40-1.85(8H, m), 1.92-2.05(1H, m), 2.52-2.90(6H, m), 6.72(1H, d), 7.08(1H, d)	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NSCl}$ (58.96 7.09 5.38)		
						(59.12 7.44 5.75)

【0085】実施例 I-1

1-(N,N-ジメチルアミノ)-4,4-ジフェニル-5-(ホルミルアミノ)ペンタン
5-ホルミルアミノ-1-ヨード-4,4-ジフェニルペンタン(8.5g)、ジメチルアミン・塩酸塩(17.63g)、トリエチルアミン(30.1ml)と炭酸カリウム(3g)の混合物をアセトニトリル(250ml)中、60°Cで2時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固後、残渣を酢酸エチルと水で抽出した。有機層を飽和

50 食塩水で水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮乾固した。

得られた残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルより結晶化し、標題化合物(4.5g)を白色粉末として得た。実施例I-1と同様にして、実施例I-2~10、I-12~16、I-25~29、I-31、I-34~36、I-40~52をそれぞれ合成した。

実施例 I-2:

1-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-4,4-ジフェニル-5-(ホルミルアミノ)ペンタン 塩酸塩

実施例 I - 3 :

4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1- (モルホリノ) ベンタン 塩酸塩

実施例 I - 4 :

4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-3-イル) ベンタン 塩酸塩

実施例 I - 5 :

4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1- (4-フェニルビペリジノ) ベンタン 塩酸塩

実施例 I - 6 :

1- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルベンタン 2 塩酸塩

【0086】実施例 I - 7 :

3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - (5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルベンチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' - ピペリジン] 2 塩酸塩

実施例 I - 8 :

1-ベンジルアミノ-4, 4-ジフェニル-5- (トシリアルアミノ) ベンタン 塩酸塩

実施例 I - 9 :

1- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) - 4, 4-ジフェニル-5- (トシリアルアミノ) ベンタン 塩酸塩

実施例 I - 10 :

4, 4-ジフェニル-1- (3-ニトロベンジルアミノ) - 5- (トシリアルアミノ) ベンタン 塩酸塩

実施例 I - 12 :

4, 4-ジフェニル-1- [3- (メトキシカルボニル) ベンジルアミノ] - 5- (トシリアルアミノ) ベンタン 塩酸塩

実施例 I - 13 :

4, 4-ジフェニル-1- (2-ピコリルアミノ) - 5- (トシリアルアミノ) ベンタン 2 塩酸塩

実施例 I - 14 :

4, 4-ジフェニル-1- (1-ヘキサメチレンイミノ) - 5- (トシリアルアミノ) ベンタン 塩酸塩

実施例 I - 15 :

4, 4-ジフェニル-1- (4-フェニルピペラジン-1-イル) - 5- (トシリアルアミノ) ベンタン

【0087】実施例 I - 16 :

4, 4-ジフェニル-1- [4- (2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] - 5- (トシリアルアミノ) ベンタン 塩酸塩

実施例 I - 25 :

4- (4-クロロフェニル) - 5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1- (4-フェニルビペリジノ) ベンタン 塩酸塩

実施例 I - 26 :

4- (4-クロロフェニル) - 5-ホルミルアミノ-4

-フェニル-1- (4-フェニルピペラジン-1-イル) ベンタン 2 塩酸塩

実施例 I - 27 :

4- (4-クロロフェニル) - 1- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 5-ホルミルアミノ-4-フェニルベンタン 2 塩酸塩

実施例 I - 28 :

4- (4-クロロフェニル) - 1- [4- (ジフェニルメチル) ピペラジン-1-イル] - 5-ホルミルアミノ-4-フェニルベンタン

実施例 I - 29 :

5-ホルミルアミノ-4- (4-メトキシフェニル) - 4-フェニル-1- (4-フェニルビペリジノ) ベンタン 塩酸塩

実施例 I - 31 :

4, 4-ビス (4-クロロフェニル) - 1- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 5- (ホルミルアミノ) ベンタン 2 塩酸塩

【0088】実施例 I - 34 :

20 1- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 6- (ホルミルアミノ-5, 5-ジフェニルヘキサン 2 塩酸塩

実施例 I - 35 :

1- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] - 6-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキサン 2 塩酸塩

実施例 I - 36 :

4, 4-ジフェニル-1- (4-フェニルビペリジノ) - 6- (トシリアルアミノ) ヘキサン 塩酸塩

実施例 I - 39 :

7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニル-1- [3- (メトキシカルボニル) ベンジルアミノ] ヘプタン 2 塩酸塩

実施例 I - 40 :

7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニル-1- (β -フェネチルアミノ) ヘプタン 2 塩酸塩

実施例 I - 41 :

7-アセチルアミノ-1- [2- (6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルアミノ)] - 4, 4-ジフェニルヘプタン 2 塩酸塩

実施例 I - 42 :

7-アセチルアミノ-1- [N-ベンジル-N- [2- (6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル)] アミノ] - 4, 4-ジフェニルヘプタン 2 塩酸塩

実施例 I - 43 :

1' - (7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル) - 3, 4-ジヒドロ-8-メトキシスピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' - ピペリジン] 2 塩酸塩

【0089】実施例 I - 44 :

1'-(7-アセチルアミノ-4,4-ジフェニルヘプチル)-3,4-ジヒドロ-6-メトキシスピロ[ナフタレン-2(1H),2'-ビペリジン] 2塩酸塩

実施例I-45:

1'-(7-アセチルアミノ-4,4-ジフェニルヘプチル)-3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシスピロ[ナフタレン-2(1H),2'-ビペリジン] 2塩酸塩

実施例I-46:

3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-1'-(4,4-ジフェニル-7-(フェニルアセチルアミノ)ヘプチル)スピロ[ナフタレン-2(1H),2'-ビペリジン] 塩酸塩

実施例I-47:

3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-1'-(4,4-ジフェニル-7-[(4-メトキシフェニル)アセチルアミノ]ヘプチル)スピロ[ナフタレン-2(1H),2'-ビペリジン] 塩酸塩

実施例I-48:

3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-1'-(4,4-ジフェニル-7-[(3-フェニルプロピオニル)アミノ]ヘプチル)スピロ[ナフタレン-2(1H),2'-ビペリジン] 塩酸塩

実施例I-49:

3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-1'-(4,4-ジフェニル-7-[(1-ナフチル)アセチルアミノ]ヘプチル)スピロ[ナフタレン-2(1H),2'-ビペリジン] 塩酸塩

実施例I-50:

1-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペリジノ)-5-メタンスルフォニルアミノ-4,4-ジフェニルペンタン 塩酸塩

実施例I-51:

1-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペリジノ)-4,4-ジフェニル-5-(4-トルエンスルフォニルアミノ)ペンタン 塩酸塩

実施例I-52:

1-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペリジノ)-4,4-ジフェニル-5-(2-チオフェンスルフォニルアミノ)ペンタン 塩酸塩

〔0090〕実施例I-11

1-(3-アミノベンジルアミノ)-4,4-ジフェニル-5-(トシリルアミノ)ペンタン

4,4-ジフェニル-1-(3-ニトロベンジルアミノ)-5-(トシリルアミノ)ペンタン(0.17g)のエタノール(10ml)溶液に塩酸(0.1ml)と10%バラジウム炭素(80mg)を加え、混合物を常温常圧下、接触水素添加した。反応混合物中の触媒を濾過し、濾液を濃縮乾固した。得られた残渣を水に溶解し、アンモニア水で塩基性にした。析出した沈殿物を濾取し、水

洗後乾燥し、標題化合物(0.12g)を淡茶色粉末として得た。

実施例I-17

4,4-ジフェニル-5-メシリルアミノ-1-(4-フェニルビペリジノ)ペンタン 塩酸塩

5-アミノ-4,4-ジフェニル-1-(4-フェニルビペリジノ)ペンタン(0.4g)とトリエチルアミン(0.42ml)の塩化メチレン(1.5ml)溶液に、氷冷攪拌下、塩化メタンスルホニル(0.1ml)を滴下した。滴下終了後、混合物を室温に戻し、さらに3時間攪拌した。反応混合物を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物の塩酸塩(0.25g)を無色粉末として得た。実施例I-17と同様にして、実施例I-18~24、I-30、I-32~33、I-37~38をそれぞれ合成した。

〔0091〕実施例I-18:

5-ベンゼンスルホニルアミノ-4,4-ジフェニル-1-(4-フェニルビペリジノ)ペンタン

実施例I-19:

4,4-ジフェニル-1-(4-フェニルビペリジノ)-5-(2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニルアミノ)ペンタン

実施例I-20:

4,4-ジフェニル-1-(4-フェニルビペリジノ)-5-(2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルアミノ)ペンタン

実施例I-21:

4,4-ジフェニル-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ)-1-(4-フェニルビペリジノ)ペンタン

実施例I-22:

4,4-ジフェニル-5-(2-ナフチルスルホニルアミノ)-1-(4-フェニルビペリジノ)ペンタン

実施例I-23:

3,4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-アセチルアミノ-4,4-ジフェニルペンチル)スピロ[ナフタレン-2(1H),2'-ビペリジン] 2塩酸塩

〔0092〕実施例I-24:

3,4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-トルエンスルfonylアミノ-4,4-ジフェニルペンチル)スピロ[ナフタレン-2(1H),2'-ビペリジン] 塩酸塩

実施例I-30:

4-(4-メトキシフェニル)-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ)-4-フェニル-1-(4-フェニルビペリジノ)ペンタン 塩酸塩

実施例I-32:

4-ビス(4-クロロフェニル)-1-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)-5-(メシリルアミノ)ペンタン 2塩酸塩

実施例I-33:

50 実施例I-33:

4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(トリルアミノ)ペンタン 2塩酸塩

実施例I-37:

3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-アセチルアミノ)-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-(ビペリジン)] 2塩酸塩

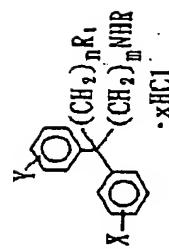
実施例I-38:

3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-トリルアミノ)-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-(ビペリジン)] 塩酸塩

下記の表13~21にそれぞれ構造式、物性およびNMRスペクトルを示す。

[0093]

[表13]



実施例番号	Y	Y'	R	R'	m n x	融点(°C)	¹ H-NMR(δ _{ppm} , CDCl ₃)	元素分析(実測値/(計算値))			
								C	H	N	
I-1	H	H	CHO	N(CH ₃) ₂	1 3 -	98-99	1.21-1.31(2H, m), 2.04-2.22(2H, m), 2.09 (6H, s), 4.05(2H, d), 5.16(1H, br s), 7.13- 7.37(10H, m), 8.09(1H, s)	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O·1/10H ₂ O	77.02	8.41	8.74
I-2	H	H	CHO	-NCH ₂ -	1 3 1	97-105	1.20-1.36(2H, m), 2.04(3H, s), 2.02-2.15 (2H, m), 2.28(2H, t), 3.36(2H, s), 4.04(2H, d), 5.11(1H, br t), 7.10-7.37(15H, m), 8.06 (1H, d)	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O·HCl·1/2H ₂ O	(76.93	8.46	8.97
I-3	H	H	CHO	-N ₂ CO-	1 3 1	1.26(2H, m), 2.00-2.30(6H, m), 3.64(4H, t), 4.04(2H, d), 5.00-5.20(1H, br s), 7.10-7.40 (9H, m), 8.09(1H, d)	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂ ·HCl·H ₂ O	64.67	7.69	6.77	
I-4	H	H	CHO	-N ₂ Ph-	1 3 1	1.23-1.26 1.29(2H, m), 2.09(2H, m), 2.38(4H, t), 2.49 (4H, m), 2.84(4H, m), 4.05(2H, d), 5.10(1H, br s), 7.00-7.40(14H, m), 8.09(1H, d)	C ₂₈ H ₃₆ N ₂ O·HCl·H ₂ O	(64.93	7.68	6.88	
I-5	H	H	CHO	-N ₂ Ph-	1 3 1	1.20-1.40(2H, m), 1.55-2.23(8H, m), 2.29(2H, t), 2.35-2.50(1H, m), 2.90(2H, d), 4.06(2H, d), 5.10-5.20(1H, br s), 7.10-7.35(15H, m), 8.11(1H, d)	(72.01	7.55	6.00		

| 実験例 番号 | X | Y | R¹ | R² | R³ | R⁴ | R⁵ | R⁶ | R⁷ | R⁸ | R⁹ | R¹⁰ | R¹¹ | R¹² | R¹³ | R¹⁴ | R¹⁵ | R¹⁶ | R¹⁷ | R¹⁸ | R¹⁹ | R²⁰ | R²¹ | R²² | R²³ | R²⁴ | R²⁵ | R²⁶ | R²⁷ | R²⁸ | R²⁹ | R³⁰ | R³¹ | R³² | R³³ | R³⁴ | R³⁵ | R³⁶ | R³⁷ | R³⁸ | R³⁹ | R⁴⁰ | R⁴¹ | R⁴² | R⁴³ | R⁴⁴ | R⁴⁵ | R⁴⁶ | R⁴⁷ | R⁴⁸ | R⁴⁹ | R⁵⁰ | R⁵¹ | R⁵² | R⁵³ | R⁵⁴ | R⁵⁵ | R⁵⁶ | R⁵⁷ | R⁵⁸ | R⁵⁹ | R⁶⁰ | R⁶¹ | R⁶² | R⁶³ | R⁶⁴ | R⁶⁵ | R⁶⁶ | R⁶⁷ | R⁶⁸ | R⁶⁹ | R⁷⁰ | R⁷¹ | R⁷² | R⁷³ | R⁷⁴ | R⁷⁵ | R⁷⁶ | R⁷⁷ | R⁷⁸ | R⁷⁹ | R⁸⁰ | R⁸¹ | R⁸² | R⁸³ | R⁸⁴ | R⁸⁵ | R⁸⁶ | R⁸⁷ | R⁸⁸ | R⁸⁹ | R⁹⁰ | R⁹¹ | R⁹² | R⁹³ | R⁹⁴ | R⁹⁵ | R⁹⁶ | R⁹⁷ | R⁹⁸ | R⁹⁹ | R¹⁰⁰ | R¹⁰¹ | R¹⁰² | R¹⁰³ | R¹⁰⁴ | R¹⁰⁵ | R¹⁰⁶ | R¹⁰⁷ | R¹⁰⁸ | R¹⁰⁹ | R¹¹⁰ | R¹¹¹ | R¹¹² | R¹¹³ | R¹¹⁴ | R¹¹⁵ | R¹¹⁶ | R¹¹⁷ | R¹¹⁸ | R¹¹⁹ | R¹²⁰ | R¹²¹ | R¹²² | R¹²³ | R¹²⁴ | R¹²⁵ | R¹²⁶ | R¹²⁷ | R¹²⁸ | R¹²⁹ | R¹³⁰ | R¹³¹ | R¹³² | R¹³³ | R¹³⁴ | R¹³⁵ | R¹³⁶ | R¹³⁷ | R¹³⁸ | R¹³⁹ | R¹⁴⁰ | R¹⁴¹ | R¹⁴² | R¹⁴³ | R¹⁴⁴ | R¹⁴⁵ | R¹⁴⁶ | R¹⁴⁷ | R¹⁴⁸ | R¹⁴⁹ | R¹⁵⁰ | R¹⁵¹ | R¹⁵² | R¹⁵³ | R¹⁵⁴ | R¹⁵⁵ | R¹⁵⁶ | R¹⁵⁷ | R¹⁵⁸ | R¹⁵⁹ | R¹⁶⁰ | R¹⁶¹ | R¹⁶² | R¹⁶³ | R¹⁶⁴ | R¹⁶⁵ | R¹⁶⁶ | R¹⁶⁷ | R¹⁶⁸ | R¹⁶⁹ | R¹⁷⁰ | R¹⁷¹ | R¹⁷² | R¹⁷³ | R¹⁷⁴ | R¹⁷⁵ | R¹⁷⁶ | R¹⁷⁷ | R¹⁷⁸ | R¹⁷⁹ | R¹⁸⁰ | R¹⁸¹ | R¹⁸² | R¹⁸³ | R¹⁸⁴ | R¹⁸⁵ | R¹⁸⁶ | R¹⁸⁷ | R¹⁸⁸ | R¹⁸⁹ | R¹⁹⁰ | R¹⁹¹ | R¹⁹² | R¹⁹³ | R¹⁹⁴ | R¹⁹⁵ | R¹⁹⁶ | R¹⁹⁷ | R¹⁹⁸ | R¹⁹⁹ | R²⁰⁰ | R²⁰¹ | R²⁰² | R²⁰³ | R²⁰⁴ | R²⁰⁵ | R²⁰⁶ | R²⁰⁷ | R²⁰⁸ | R²⁰⁹ | R²¹⁰ | R²¹¹ | R²¹² | R²¹³ | R²¹⁴ | R²¹⁵ | R²¹⁶ | R²¹⁷ | R²¹⁸ | R²¹⁹ | R²²⁰ | R²²¹ | R²²² | R²²³ | R²²⁴ | R²²⁵ | R²²⁶ | R²²⁷ | R²²⁸ | R²²⁹ | R²³⁰ | R²³¹ | R²³² | R²³³ | R²³⁴ | R²³⁵ | R²³⁶ | R²³⁷ | R²³⁸ | R²³⁹ | R²⁴⁰ | R²⁴¹ | R²⁴² | R²⁴³ | R²⁴⁴ | R²⁴⁵ | R²⁴⁶ | R²⁴⁷ | R²⁴⁸ | R²⁴⁹ | R²⁵⁰ | R²⁵¹ | R²⁵² | R²⁵³ | R²⁵⁴ | R²⁵⁵ | R²⁵⁶ | R²⁵⁷ | R²⁵⁸ | R²⁵⁹ | R²⁶⁰ | R²⁶¹ | R²⁶² | R²⁶³ | R²⁶⁴ | R²⁶⁵ | R²⁶⁶ | R²⁶⁷ | R²⁶⁸ | R²⁶⁹ | R²⁷⁰ | R²⁷¹ | R²⁷² | R²⁷³ | R²⁷⁴ | R²⁷⁵ | R²⁷⁶ | R²⁷⁷ | R²⁷⁸ | R²⁷⁹ | R²⁸⁰ | R²⁸¹ | R²⁸² | R²⁸³ | R²⁸⁴ | R²⁸⁵ | R²⁸⁶ | R²⁸⁷ | R²⁸⁸ | R²⁸⁹ | R²⁹⁰ | R²⁹¹ | R²⁹² | R²⁹³ | R²⁹⁴ | R²⁹⁵ | R²⁹⁶ | R²⁹⁷ | R²⁹⁸ | R²⁹⁹ | R³⁰⁰ | R³⁰¹ | R³⁰² | R³⁰³ | R³⁰⁴ | R³⁰⁵ | R³⁰⁶ | R³⁰⁷ | R³⁰⁸ | R³⁰⁹ | R³¹⁰ | R³¹¹ | R³¹² | R³¹³ | R³¹⁴ | R³¹⁵ | R³¹⁶ | R³¹⁷ | R³¹⁸ | R³¹⁹ | R³²⁰ | R³²¹ | R³²² | R³²³ | R³²⁴ | R³²⁵ | R³²⁶ | R³²⁷ | R³²⁸ | R³²⁹ | R³³⁰ | R³³¹ | R³³² | R³³³ | R³³⁴ | R³³⁵ | R³³⁶ | R³³⁷ | R³³⁸ | R³³⁹ | R³⁴⁰ | R³⁴¹ | R³⁴² | R³⁴³ | R³⁴⁴ | R³⁴⁵ | R³⁴⁶ | R³⁴⁷ | R³⁴⁸ | R³⁴⁹ | R³⁵⁰ | R³⁵¹ | R³⁵² | R³⁵³ | R³⁵⁴ | R³⁵⁵ | R³⁵⁶ | R³⁵⁷ | R³⁵⁸ | R³⁵⁹ | R³⁶⁰ | R³⁶¹ | R³⁶² | R³⁶³ | R³⁶⁴ | R³⁶⁵ | R³⁶⁶ | R³⁶⁷ | R³⁶⁸ | R³⁶⁹ | R³⁷⁰ | R³⁷¹ | R³⁷² | R³⁷³ | R³⁷⁴ | R³⁷⁵ | R³⁷⁶ | R³⁷⁷ | R³⁷⁸ | R³⁷⁹ | R³⁸⁰ | R³⁸¹ | R³⁸² | R³⁸³ | R³⁸⁴ | R³⁸⁵ | R³⁸⁶ | R³⁸⁷ | R³⁸⁸ | R³⁸⁹ | R³⁹⁰ | R³⁹¹ | R³⁹² | R³⁹³ | R³⁹⁴ | R³⁹⁵ | R³⁹⁶ | R³⁹⁷ | R³⁹⁸ | R³⁹⁹ | R⁴⁰⁰ | R⁴⁰¹ | R⁴⁰² | R⁴⁰³ | R⁴⁰⁴ | R⁴⁰⁵ | R⁴⁰⁶ | R⁴⁰⁷ | R⁴⁰⁸ | R⁴⁰⁹ | R⁴¹⁰ | R⁴¹¹ | R⁴¹² | R⁴¹³ | R⁴¹⁴ | R⁴¹⁵ | R⁴¹⁶ | R⁴¹⁷ | R⁴¹⁸ | R⁴¹⁹ | R⁴²⁰ | R⁴²¹ | R⁴²² | R⁴²³ | R⁴²⁴ | R⁴²⁵ | R⁴²⁶ | R⁴²⁷ | R⁴²⁸ | R⁴²⁹ | R⁴³⁰ | R⁴³¹ | R⁴³² | R⁴³³ | R⁴³⁴ | R⁴³⁵ | R⁴³⁶ | R⁴³⁷ | R⁴³⁸ | R⁴³⁹ | R⁴⁴⁰ | R⁴⁴¹ | R⁴⁴² | R⁴⁴³ | R⁴⁴⁴ | R⁴⁴⁵ | R⁴⁴⁶ | R⁴⁴⁷ | R⁴⁴⁸ | R⁴⁴⁹ | R⁴⁵⁰ | R⁴⁵¹ | R⁴⁵² | R⁴⁵³ | R⁴⁵⁴ | R⁴⁵⁵ | R⁴⁵⁶ | R⁴⁵⁷ | R⁴⁵⁸ | R⁴⁵⁹ | R⁴⁶⁰ | R⁴⁶¹ | R⁴⁶² | R⁴⁶³ | R⁴⁶⁴ | R⁴⁶⁵ | R⁴⁶⁶ | R⁴⁶⁷ | R⁴⁶⁸ | R⁴⁶⁹ | R⁴⁷⁰ | R⁴⁷¹ | R⁴⁷² | R⁴⁷³ | R⁴⁷⁴ | R⁴⁷⁵ | R⁴⁷⁶ | R⁴⁷⁷ | R⁴⁷⁸ | R⁴⁷⁹ | R⁴⁸⁰ | R⁴⁸¹ | R⁴⁸² | R⁴⁸³ | R⁴⁸⁴ | R⁴⁸⁵ | R⁴⁸⁶ | R⁴⁸⁷ | R⁴⁸⁸ | R⁴⁸⁹ | R⁴⁹⁰ | R⁴⁹¹ | R⁴⁹² | R⁴⁹³ | R⁴⁹⁴ | R⁴⁹⁵ | R⁴⁹⁶ | R⁴⁹⁷ | R⁴⁹⁸ | R⁴⁹⁹ | R⁵⁰⁰ | R⁵⁰¹ | R⁵⁰² | R⁵⁰³ | R⁵⁰⁴ | R⁵⁰⁵ | R⁵⁰⁶ | R⁵⁰⁷ | R⁵⁰⁸ | R⁵⁰⁹ | R⁵¹⁰ | R⁵¹¹ | R⁵¹² | R⁵¹³ | R⁵¹⁴ | R⁵¹⁵ | R⁵¹⁶ | R⁵¹⁷ | R⁵¹⁸ | R⁵¹⁹ | R⁵²⁰ | R⁵²¹ | R⁵²² | R⁵²³ | R⁵²⁴ | R⁵²⁵ | R⁵²⁶ | R⁵²⁷ | R⁵²⁸ | R⁵²⁹ | R⁵³⁰ | R⁵³¹ | R⁵³² | R⁵³³ | R⁵³⁴ | R⁵³⁵ | R⁵³⁶ | R⁵³⁷ | R⁵³⁸ | R⁵³⁹ | R⁵⁴⁰ | R⁵⁴¹ | R⁵⁴² | R⁵⁴³ | R⁵⁴⁴ | R⁵⁴⁵ | R⁵⁴⁶ | R⁵⁴⁷ | R⁵⁴⁸ | R⁵⁴⁹ | R⁵⁵⁰ | R⁵⁵¹ | R⁵⁵² | R⁵⁵³ | R⁵⁵⁴ | R⁵⁵⁵ | R⁵⁵⁶ | R⁵⁵⁷ | R⁵⁵⁸ | R⁵⁵⁹ | R⁵⁶⁰ | R⁵⁶¹ | R⁵⁶² | R⁵⁶³ | R⁵⁶⁴ | R⁵⁶⁵ | R⁵⁶⁶ | R⁵⁶⁷ | R⁵⁶⁸ | R⁵⁶⁹ | R⁵⁷⁰ | R⁵⁷¹ | R⁵⁷² | R⁵⁷³ | R⁵⁷⁴ | R⁵⁷⁵ | R⁵⁷⁶ | R⁵⁷⁷ | R⁵⁷⁸ | R⁵⁷⁹ | R⁵⁸⁰ | R⁵⁸¹ | R⁵⁸² | R⁵⁸³ | R⁵⁸⁴ | R⁵⁸⁵ | R⁵⁸⁶ | R⁵⁸⁷ | R⁵⁸⁸ | R⁵⁸⁹ | R⁵⁹⁰ | R⁵⁹¹ | R⁵⁹² | R⁵⁹³ | R⁵⁹⁴ | R⁵⁹⁵ | R⁵⁹⁶ | R⁵⁹⁷ | R⁵⁹⁸ | R⁵⁹⁹ | R⁶⁰⁰ | R⁶⁰¹ | R⁶⁰² | R⁶⁰³ | R⁶⁰⁴ | R⁶⁰⁵ | R⁶⁰⁶ | R⁶⁰⁷ | R⁶⁰⁸ | R⁶⁰⁹ | R⁶¹⁰ | R⁶¹¹ | R⁶¹² | R⁶¹³ | R⁶¹⁴ | R⁶¹⁵ | R⁶¹⁶ | R⁶¹⁷ | R⁶¹⁸ | R⁶¹⁹ | R⁶²⁰ | R⁶²¹ | R⁶²² | R⁶²³ | R⁶²⁴ | R⁶²⁵ | R⁶²⁶ | R⁶²⁷ | R⁶²⁸ | R⁶²⁹ | R⁶³⁰ | R⁶³¹ | R⁶³² | R⁶³³ | R⁶³⁴ | R⁶³⁵ | R⁶³⁶ | R⁶³⁷ | R⁶³⁸ | R⁶³⁹ | R⁶⁴⁰ | R⁶⁴¹ | R⁶⁴² | R⁶⁴³ | R⁶⁴⁴ | R⁶⁴⁵ | R⁶⁴⁶ | R⁶⁴⁷ | R⁶⁴⁸ | R⁶⁴⁹ | R⁶⁵⁰ | R⁶⁵¹ | R⁶⁵² | R⁶⁵³ | R⁶⁵⁴ | R⁶⁵⁵ | R⁶⁵⁶ | R⁶⁵⁷ | R⁶⁵⁸ | R⁶⁵⁹ | R⁶⁶⁰ | R⁶⁶¹ | R⁶⁶² | R⁶⁶³ | R⁶⁶⁴ | R⁶⁶⁵ | R⁶⁶⁶ | R⁶⁶⁷ | R⁶⁶⁸ |
<th rowspan="2
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |

実験番号	X	Y	R	R'	分子量	IR (cm⁻¹)	¹H-NMR (δ, ppm, CDCl₃)	元素分析(実測値/計算値)	
								C	H
I-12	H	Ts	-NHCH₂- 	1 3 1	176-181	1.05-1.24 (2H, m), 2.11-2.20 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.50 (2H, t), 3.54 (2H, d), 3.71 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.98 (1H, br s), 7.01-7.08 (4H, m), 7.17-7.30 (8H, m), 7.32-7.51 (2H, m), 7.59 (2H, dd), 7.92 (2H, dd)	C₁₀H₁₃N₂O₄S·HCl·3/5H₂O	65.37 6.25 4.50	
I-13	H	H	Ts	-NHCH₂- 	1 3 2	1.09-1.27 (2H, m), 2.11-2.22 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.54 (2H, t), 3.55, 3.80 (2H each, s), 7.01-7.30 (14H, m), 7.55-7.68 (3H, m), 8.53 (1H, dd)	C₁₀H₁₃N₂O₂S·2HCl·1/2H₂O	61.85 6.20 7.25	
I-14	H	H	Ts	-N 	1 3 1	1.03-1.20 (2H, m), 1.55 (8H, s), 2.06-2.17 (2H, m), 2.33 (2H, t), 2.42 (3H, s), 2.47 (4H, br s), 3.56 (2H, s), 7.03-7.11 (4H, m), 7.16-7.30 (8H, m), 7.38 (2H, d)	C₁₀H₁₃N₂O₂S·HCl·1/2H₂O	67.33 7.55 5.23	
I-15	H	H	Ts	-N 	1 3 -	146-147	1.11-1.30 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.28 (2H, t), 2.42 (3H, s), 2.43 (4H, t), 3.13 (4H, t), 3.56 (2H, d), 3.94 (1H, t), 6.80-6.95 (3H, m), 7.06, 7.07, 7.59 (2H each, d), 7.18-7.31 (10H, m)	C₁₀H₁₃N₂O₂S	73.61 7.21 7.65
I-16	H	H	Ts	-N 	1 3 1	112-117	1.15-1.30 (2H, m), 2.12-2.25 (2H, m), 2.29 (2H, t), 2.42 (3H, s), 2.49, 3.03 (4H each, t), 3.57 (2H, d), 3.85 (3H, s), 3.99 (1H, br t), 6.82-7.31 (16H, m), 7.59 (2H, d)	C₁₀H₁₃N₂O₂S·HCl·6/5H₂O	65.50 6.83 6.30
I-17	H	H	Ms	-N 	1 3 1	123-126	1.18-1.39 (2H, m), 1.62-2.58 (14H, m), 2.86-3.05 (2H, d), 3.75-3.90 (2H, d), 4.60-4.77 (1H, br s), 7.13-7.37 (15H, m)	C₁₀H₁₃N₂O₂S·HCl·3/2H₂O	64.40 7.36 5.00
								(64.48 7.46 5.19)	

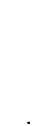
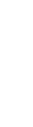
[表16]

【表17】

(44)

実施例 番 号	Y	R	R ₁	融点 (°C)	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃)		元素分析(実測値/(計算値))		
					C	H	N		
I-24	H	Ts		1 3 2	1.00-1.17 (2H, m), (2H, d), 3.77 (3H, s), 6.60-6.75 (2H, m), (2H, d)	1.35-2.80 (21H, m), 4.00-4.15 (1H, br t), 5.90-7.30 (13H, m), (2H, d)	3.55 67.26 6.96 3.69 67.31 6.95 4.02)	C ₂₈ H ₄₆ N ₂ S·2HCl	
I-25	Cl	H	CHO	1 3 1	118-123	1.20-1.39 (2H, m), 1.40-2.19 (8H, m), 2.32-2.53 (1H, m), 5.21 (1H, br t), (1H, d)	2.29 (2H, 4.03 (2H, 7.06-7.37 (14H, 8.09 (1H, d)	68.99 7.24 5.48 (68.77 6.96 5.53)	C ₂₈ H ₄₃ ClN ₂ O·HCl·1/2H ₂ O
I-26	Cl	H	CHO	1 3 2	133-138	1.20-1.36 (2H, m), 2.03-2.15 (2H, m), 2.46, 3.14 (4H each, t), 5.10 (1H, br t), (1H, m), 8.10 (1H, d)	2.31 (2H, 4.03 (2H, d), 6.80-6.93 (3H, m), 7.06-7.38 (9H, m), 8.09 (1H, d)	61.75 6.70 7.55 (61.83 6.49 7.72)	C ₂₈ H ₄₃ ClN ₂ O·2HCl·1/2H ₂ O
I-27	Cl	H	CHO	1 3 2	138-143	1.17-1.39 (2H, m), 2.09, 2.30 (2H each, t), 2.46, 3.06 (4H each, t), 5.17 (1H, br t), 6.80-7.00 (4H, m), 7.07-7.38 (9H, m), 8.09 (1H, d)	2.31 (2H, 4.03 (2H, d), 5.11 (1H, m), 8.09 (1H, d)	59.98 6.37 7.47 (59.85 6.10 7.48)	C ₂₈ H ₄₃ ClN ₂ O·2HCl·1/2H ₂ O
I-28	Cl	H	CHO	1 3	-	1.10-1.30 (2H, m), 2.22-2.42 (8H, m), 5.17 (1H, br t), 7.03-7.42 (19H, m), 8.07 (1H, d)	1.97-2.10 (2H, m), 3.99 (2H, d), 4.18 (1H, s), 5.17 (1H, m), 7.03-7.42 (19H, m), 8.07 (1H, d)	51.04 7.22 7.10	C ₂₈ H ₄₃ ClN ₂ O·11/5H ₂ O
I-29	MeO	H	CHO	1 3 1	-	1.15-1.40 (2H, m), 2.30-2.50 (1H, m), 4.02 (2H, d), 7.00-7.20 (12H, m), 8.09 (2H, s)	2.28 (2H, 3.79 (3H, 6.83 (2H, 7.00-7.20 (12H, m), 8.09 (2H, s)	68.98 7.93 7.05 (69.28 7.75 5.39)	C ₃₀ H ₅₄ N ₂ O ₂ ·HCl·3/2H ₂ O

【表18】

実施例 番号	X	Y	R	R'	融点 (°C)	¹ H-NMR (δ_{ppm} , CDCl ₃)		元素分析(実測値/(計算値))
						C	H	
I-30	MeO	H	SO ₂	-N- 	1 3 1 115-120	1.05-1.30 (2H, d), 1.70-2.60 (11H, m), 3.01 (2H, d), 3.62 (2H, dd), 3.72 (3H, s), 4.50-4.70 (1H, br), 6.61 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.90-6.98 (2H, m), 7.05-7.30 (8H, m), 7.48-7.60 (3H, m), 7.88-7.93 (1H, m), 8.04 (1H, d), 8.21 (1H, dd), 8.25-8.32 (1H, d)	C ₃₀ H ₃₄ N ₂ S·H ₂ O·2HCl·5/4H ₂ O	
I-31	Cl	Cl	CHO	-N- 	1 3 2	1.20-1.38 (2H, d), 2.00-2.16 (2H, m), 2.40-2.50 (4H, m), 3.06 (dH, t), 4.00 (2H, d), 5.00-5.15 (1H, br), 6.80-7.15 (8H, m), 7.22-7.35 (4H, m), 8.10 (1H, d)	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ FN ₂ ·H ₂ O·2HCl·3/2H ₂ O	
I-32	Cl	Cl	Me	-N- 	1 3 2	1.15-1.35 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.40 (2H, t), 2.51-2.61 (4H, m), 2.70 (3H, s), 3.11 (4H, t), 3.76 (2H, d), 4.25 (1H, br t), 5.80-7.00 (8H, m), 7.30 (12H, m)	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ FN ₂ ·H ₂ O·2HCl·1/4H ₂ O	
I-33	Cl	Cl	Ts	-N- 	1 3 2 166-168	1.10-1.30 (2H, d), 2.07-2.17 (2H, m), 2.29 (2H, t), 2.43 (3H, s), 2.41-2.51 (4H, m), 3.08 (4H, t), 3.52 (2H, d), 4.17 (1H, br t), 5.80-7.00 (8H, m), 7.20-7.30 (6H, m), 7.56 (2H, d)	C ₃₄ H ₃₄ Cl ₂ FN ₂ ·S·2HCl·1/4H ₂ O	
I-34	H	H	CHO	-N- 	1 4 2	135-140 1.01-1.20 (2H, m), 1.36-1.58 (2H, m), 2.05-2.36 (2H, m), 2.29 (2H, t), 2.52, 3.08 (4H each, t), 4.04 (2H, d), 5.12 (1H, br t), 6.81-7.01 (4H, m), 7.12-7.39 (10H, m), 8.09 (1H, d)	C ₂₉ H ₃₀ FN ₂ ·0.2HCl	

〔表19〕

(46)

実験例 番号	X	Y	R	R'	分子量	融点 (°C)	¹ H-NMR (δ ppm, CDCl ₃)		元素分析[実測値/(計算値)]	
							C	H	N	C
I-35	H	H	ClO	-N ₂ Ph-Ph-F	2 3 2	148-152	1.17-1.35 (2H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.32.	$C_{12}H_{14}N_2O_2$	89	$C_{12}H_{14}N_2O_2$
							2.35 (2H each, t), 2.44, 3.05 (4H each, t), 3.03-3.13 (2H, m), 5.20 (1H, br s), 6.79-6.98 (4H, m), 7.12-7.32 (10H, m), 7.98 (1H, d)	$C_{12}H_{14}N_2O_2$		
I-36	H	H	Ts	-N ₂ Ph-Ph-	2 3 1	1.08-1.27 (2H, m), 1.60-2.10 (8H, m), 2.20-2.39 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.38-2.52 (1H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 2.86 (2H, d), 4.29 (1H, br s), 7.05-7.35 (17H, m), 7.58 (2H, d)	$C_{16}H_{14}N_2O_2S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$		$C_{16}H_{14}N_2O_2S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$	
I-37	H	H	Ac	-N ₂ Ph-Ph-OMe	2 3 2	1.27-1.79 (7H, m), 1.82 (3H, s), 1.82-1.96 (2H, m), 2.00-2.20 (3H, m), 2.33 (2H, t), 2.48-2.62 (2H, m), 2.65-3.09 (8H, m), 3.77 (3H, s), 5.75 (1H, br s), 6.63, 6.96 (1H each, d), 6.70 (1H, dd), 7.11-7.32 (10H, m)	$C_{16}H_{14}N_2O_2 \cdot 2HCl$		$C_{16}H_{14}N_2O_2 \cdot 2HCl$	
I-38	H	H	Ts	-N ₂ Ph-Ph-OMe	2 3 1	0.95-1.15 (2H, m), 1.35-2.08 (11H, m), 2.18-2.80 (11H, m), 2.41, 3.77 (3H each, s), 4.10 (1H, br s), 6.61-6.72 (2H, m), 6.95 (1H, d), 7.02-7.30 (12H, m), 7.57 (2H, d)	$C_{16}H_{14}N_2O_2S \cdot HCl \cdot H_2O$		$C_{16}H_{14}N_2O_2S \cdot HCl \cdot H_2O$	

[表20]

実施例番号	Y	R	R ¹	融点(°C)	¹ H-NMR (δ, ppm, CDCl ₃)	元素分析(実測値/(計算値))	
	C	H	N	C	H	N	
I-39	H	H	Ac	-NHCH ₂ -C ₆ H ₄ -CO ₂ Me	3 3 2	1.10-1.35 (4H, m), 1.90, 3.91 (3H each, s), 2.02-2.17 (4H, m), 2.59 (2H, t), 3.14 (2H, q), 3.79 (2H, s), 5.69 (1H, br t), 7.10-7.30 (10H, m), 7.40 (3H, t), 7.50-7.59 (1H, m), 7.95 (1H, dt)	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ ·2HCl·H ₂ O (C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ ·2HCl·8/5H ₂ O)
I-40	H	H	Ac	-NH(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ -	3 3 2	1.13-1.46 (4H, m), 1.94 (3H, s), 2.02-2.20 (4H, m), 2.73 (2H, t), 2.97 (4H, s), 3.15 (2H, q), 6.04 (1H, br t), 7.08-7.33 (15H, m)	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ ·2HCl·5/2H ₂ O (C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ ·2HCl·5/2H ₂ O)
I-41	H	H	Ac	NH-C ₆ H ₄ -O ₂ Me	3 3 2	1.10-1.30 (2H, m), 1.45-1.70 (2H, m), 1.97 (3H, s), 2.05-2.35 (5H, m), 2.70-3.20 (9H, m), 3.77 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.50 (2H, d), 6.70-6.80 (1H, br), 7.05-7.30 (10H, m)	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ ·2HCl·5/2H ₂ O (C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ ·2HCl·5/2H ₂ O)
I-42	H	H	Ac	-N(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ -O ₂ Me	3 3 2	1.00-1.20 (4H, m), 1.50-2.15 (11H, m), 2.46 (2H, t), 2.60-2.90 (5H, m), 3.10 (2H, dd), 3.57 (2H, dd), 3.82 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.00-5.10 (1H, br), 6.55 (2H, d), 7.08-7.35 (15H, m)	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ ·2HCl·5/2H ₂ O (C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ ·2HCl·5/2H ₂ O)
I-43	H	H	Ac	O ₂ Me	3 3 2	1.10-1.30 (2H, m), 1.35-1.80 (4H, m), 1.91 (3H, s), 2.00-2.18 (2H, m), 2.20-2.40 (11H, m), 2.40- 2.60 (4H, m), 2.70-2.95 (3H, m), 3.16 (2H, dd), 3.31 (3H, s), 5.48-5.64 (4H, br), 6.68 (2H, t),	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ ·2HCl·5/2H ₂ O (C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ ·2HCl·4.27)

[0 1 0 1]

【表21】

実施例 番号	Y	R	P ¹	IR 吸点 (℃)	¹ H-NMR (δ, ppm; CDCl ₃)	元素分析(実測値/計算値)			
						C	H	N	
I-44	H	Ac		3 3 2	1.00-2.80 (24H, m), 3.15 (2H, dd), 3.77 (3H, s), 5.20-5.40 (1H, br), 6.60-6.70 (2H, m), 6.95 (1H, d), 7.10-7.30 (10H, m)	C ₂₄ H ₄₆ N ₂ O ₂ ·2HCl·H ₂ O	68.64	7.83	4.31
I-45	H	Ac		3 3 2	1.10-1.30 (4H, m), 1.42-2.87 (23H, m), 3.17 (2H, q), 3.83, 3.85 (3H each, s), 5.40 (1H, br), 6.56, 6.58 (1H each, s), 7.10-7.30 (10H, m)	C ₂₃ H ₄₆ N ₂ O ₂ ·2HCl·1/5H ₂ O	68.66	8.00	4.45
I-46	H	-COCH ₂ -		3 3 1	1.02-1.22 (4H, m), 1.40-2.80 (20H, m), 3.14 (2H, each, s), 3.56 (2H, s), 3.83 (6H, s), 6.52, 6.56 (1H, each, s), 7.00-7.38 (15H, m)	C ₂₃ H ₄₅ N ₂ O ₃ ·HCl·H ₂ O	74.10	7.54	3.47
I-47	H	H-COCH ₂ -		3 3 1	1.00-1.19 (4H, m), 1.38-2.10 (12H, m), 2.18-2.80 (8H, m), 3.13 (2H, q), 3.46 (2H, s), 3.77, 3.83, 3.85 (3H each, s), 5.23 (1H, br t), 6.55, 6.58 (1H each, s), 6.86 (2H, d), 7.06-7.26 (12H, m)	C ₂₄ H ₄₄ N ₂ O ₄ ·HCl·2H ₂ O	73.85	7.93	4.01
I-48	H			3 3 1	1.06-1.70 (8H, m), 1.84-2.17 (4H, m), 2.14-3.00 (16H, m), 3.17 (2H, q), 3.83 (6H, s), 6.55, 6.56 (1H each, s), 7.08-7.30 (15H, m)	C ₂₄ H ₄₅ N ₂ O ₃ ·HCl·2H ₂ O	72.55	7.86	3.47
I-49	H	-COCH ₂		3 3 1	0.86-1.06 (4H, m), 1.38-2.01 (12H, m), 2.13-2.79 (8H, m), 3.07 (2H, q), 3.83, 3.84 (3H each, s), 3.99 (2H, s), 5.14 (1H, br t), 6.55, 6.57 (1H each, s), 6.94 (4H, dd), 7.06-7.22 (6H, m), 7.34-7.56 (4H, m), 7.80-8.00 (3H, m),	C ₂₄ H ₄₄ N ₂ O ₃ ·HCl·3/2H ₂ O	74.17	7.39	3.76

実施例 番号	I	Y	R ¹	n	λ (nm)	融点 (°C)	¹ H-NMR (δ _{ppm} , CDCl ₃)	元素分析(実測値/(計算値))		
								C	H	N
I-50	H	H	Ts	OH	1 3 1	1.19-1.36 (2H, m), 1.60-1.79 (3H, m), 2.00-2.43 (8H, m), 2.48 (3H, s), 2.67-2.80 (2H, m), 3.83 (2H, br d), 4.86 (1H, br t), 7.14-7.50 (14H, m)	C ₂₂ H ₁₈ ClN ₂ O ₃ S·HCl·3/2H ₂ O	59.18	6.51	4.65
I-51	H	H	Ts	OH	1 3 1	1.12-1.30 (2H, m), 1.59-1.72 (3H, m), 1.75 -2.38 (8H, m), 2.41 (3H, s), 2.59-2.70 (2H, m), 3.57 (2H, br s), 4.00-4.20 (1H, br), 7.00 -7.33 (14H, m), 7.43 (2H, d), 7.56 (2H, d)	C ₂₃ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ S·HCl·3/2H ₂ O	63.31	6.36	4.13
I-52	H	H		SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH	1 3 1	1.15-1.32 (2H, m), 1.58-2.42 (11H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 3.69 (2H, s), 4.00-4.30 (1H, br), 7.00-7.57 (17H, m)	C ₂₂ H ₁₈ ClN ₂ O ₃ S ₂ ·HCl·H ₂ O	59.19	5.87	4.50
								(59.16	5.90	4.31)

【0102】 製剤例 1

(1) 実施例 I-36 の化合物	10.0 g
(2) 乳糖	6.0. 0 g
(3) コーンスター ^チ	3.5. 0 g
(4) ゼラチン	3. 0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2. 0 g
実施例 I-36 で得られた化合物 10. 0 g と乳糖 6. 0. 0 g およびコーンスター ^チ 3. 5. 0 g の混合物を 100 g を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、	

40 °Cで乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2. 0 g と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出して 1000錠のコート錠を得た。

製剤例 2

(1) 実施例 I-36 の化合物	10. 0 g
(2) 乳糖	7. 0. 0 g
(3) コーンスター ^チ	5. 0. 0 g

(4) 可溶性デンプン 7.0 g
 (5) ステアリン酸マグネシウム 3.0 g
 実施例 I-3 6 得られた化合物 10.0 g とステアリン酸マグネシウム 3.0 g を可溶性デンプンの水溶液 7.0 ml (可溶性デンプンとして 7.0 g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 7.0 g およびコーンスターーチ 5.0 g と混合した。混合物を圧縮して 1000 級の錠剤を得た。

〔0103〕 実験例

モノアミン類の取り込み阻害活性測定

セロトニン (5-HT) の取り込み阻害活性

実験はヒッテル (Hytte) らの方法に準じた [サイコファーマコロジー (Psychopharmacology) 60巻 13頁, 1978]。ラット全脳を 10 μM のパージリン (Pargyline) を含む 4.0 倍量の氷冷した 0.32 M の蔗糖溶液中でホモゲナイズ後、10 分間遠心した (600 × g)。その上清を 5.5 分間遠心し (2500 × g)、沈殿物を得た。これを混合ガス (酸素 9.5%、二酸化炭素 5%) で飽和したクレブス-リリンガーリン酸緩衝液 (pH 7.4, 12.2 mM NaCl, 4.82 mM KCl, 0.972 mM CaCl₂, 1.21 mM MgSO₄, 12.7 mM Na₂HPO₄, 2.97 mM NaH₂PO₄, 0.162 mM EDTA-ナトリウム, 1.0 mM グルコース, 1.14 mM アスコルビン酸) に懸濁し、その 900 μl に被検薬物の DMSO 溶液 (10 μl) を加え、37°C 5 分間インキュベートし、³H-5-HT 100 μl (最終濃度 1.0 nM) を加え、さらに 37°C で 5 分間インキュベートした。続いて、減圧下に GF/B フィルターを用いて反応液を濾過し、さらに上述の緩衝液 4 ml でフィルターを洗浄した。フィルターの上の放射活性を液体シンチレーション法で測定した。5-HT の取り込み 50% 減弱した時の薬物の量を 50% 阻害活性量 (IC₅₀) として [表 22] に表した。

〔0104〕

〔表 22〕

実施例 5-HT 取り込み阻害
 化合物 作用 (IC₅₀, μM)

I-4	1.18
I-6	0.063
I-1.5	0.271
I-1.8	0.20
I-1.9	0.51

〔表 22〕 より、本件目的化合物 (I) またはその塩は、優れたセロトニン取り込み阻害活性を有することがわかる。

ノルエピネフリン (NE) の取り込み阻害活性
 ラット大脳皮質を使い、³H-NE を基質として 5-HT と同様の方法で行った [表 23]。

〔表 23〕

実施例 化合物	NE 取り込み阻害 作用 (IC ₅₀ , μM)
I-4	0.090
I-1.5	0.15
I-1.8	0.059
I-1.9	0.18
I-2.6	0.97

〔表 23〕 より、本件目的化合物 (I) またはその塩は優れたノルエピネフリン取り込み阻害活性を有することがわかる。

〔0105〕 ³Ca 取り込み阻害実験

ラット大脳皮質を氷冷した 10 倍量の 0.32 M ショ糖溶液でホモゲナイズし、粗シナプトゾーム画分を得た (1000 × g, 10 分間, 12000 × g, 20 分間)。これをトリス緩衝液 (1.32 mM 塩化ナトリウム, 5 mM 塩化カリウム, 1.3 mM 塩化マグネシウム, 1.2 mM リン酸 2 水素ナトリウム, 1.2 mM 塩化カルシウム, 1.0 mM グルコース, 2.0 mM トリス塩基で pH 7.5 とし、混合ガス (酸素 9.5% ; 二酸化炭素 5%) で飽和した] 中でホモゲナイズし、その 900 μl に被検薬物の DMSO 溶液 (10 μl) を添加した。37°C で 10 分間インキュベートし、続いてペラトリン溶液 (0.18 μCi の ³Ca) を含む 100 μl を加え、ペラトリンの最終濃度を 30 μM とした。37°C で 10 分間インキュベートし、続いて氷冷した EGTA 溶液 (1.20 mM 塩化ナトリウム, 5 mM 塩化カリウム, 5 mM EGTA, pH = 7.5) 4 ml を加えてクエンチし、GF/B フィルターで吸引濾過した。フィルターは洗浄液 (1.32 mM 塩化ナトリウム, 5 mM 塩化カリウム, 1.3 mM 塩化マグネシウム, 1.2 mM 塩化カルシウム, 2.0 mM トリス塩基, pH 7.5) 4 ml で 2 回洗浄し、その放射活性を液体シンチレーション法で測定し、それを [表 24] に表した。 ³Ca 取り込み抑制率は次式によって算出した。

〔数 1〕

$$\text{抑制率} = \frac{A - B}{C - D}$$

A : 被検薬物存在下、30 μM のペラトリン 10 分間刺激による ³Ca 取り込み量

B : 被検薬物存在下ペラトリン非存在下の ³Ca 取り込み量

C : 被検薬物非存在下 30 μM のペラトリン 10 分間刺激による ³Ca 取り込み量

D : 被検薬物非存在下ペラトリン非存在下の ³Ca 取り込み量

〔0106〕

【表24】

実施例 "Ca" 取り込み
化合物 抑制率 (%)

I - 1	4 0
I - 8	4 4
I - 10	4 4
I - 12	4 7
I - 17	4 0
I - 18	7 0
I - 19	6 4
I - 20	4 4
I - 21	8 9
I - 24	8 8
I - 27	8 6
I - 36	6 6

I - 37	5 0
I - 38	7 6
I - 39	4 3
I - 45	5 0

【表24】より、本件目的化合物(I)またはその塩は優れたカルシウムイオン取り込み阻害活性を有することがわかる。

【0107】

10 【発明の効果】本発明の目的化合物(I)およびその塩は、シナプスでのノルエピネフリン(NE)やセロトニン(5-HT)などのモノアミン類取り込み阻害活性およびカルシウムイオンの過剰流入阻害活性を有することから、特にヒトにおける中枢神経系も種々の疾患(例えば、中枢神経障害、記憶障害など)の予防、治療のために安全に使用することができる。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
31/445	AAY			
31/495	ADR			
31/535	AAB			
31/55				
C07C311/02		7419-4H		
311/05		7419-4H		
C07D211/14				
211/18				
213/36				
221/20				
223/16	B			
295/12	A			
	Z			

6

7